

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2001年11月8日 (08.11.2001)

PCT

(10)国際公開番号
WO 01/83427 A1

(51)国際特許分類: C07C 233/65, 103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

233/66, 233/75, 233/80, 233/81, 271/28, 311/08, 311/21, 311/58, 311/64, C07D 207/325, 213/40, 213/75, 213/76, 213/81, 213/82, 215/38, 215/40, 217/22, 231/40, 231/42, 231/56, 233/61, 235/32, 237/04, 237/20, 239/20, 239/22, 239/26, 239/42, 239/69, 241/20, 261/16, 263/48, 263/58, 277/42, 277/44, 277/46, 277/50, 277/52, 277/66, 277/82, 285/10, 285/12, 295/12, 295/18, 295/20, 295/22, 311/22, 333/38, 333/66, 417/04, 471/04, A61K 31/167, 31/352, 31/381, 31/40, 31/415, 31/4164, 31/4184, 31/423, 31/426, 31/427, 31/428, 31/433, 31/437, 31/44, 31/4402, 31/4406, 31/4409, 31/4439, 31/4453, 31/455, 31/47, 31/472, 31/495, 31/4965, 31/50, 31/505, 31/5375, 31/55, 31/635, A61P 1/16, 1/18, 13/12, 19/02, 19/06, 19/08, 19/10, 25/28, 29/00, 3/04, 3/06, 3/10, 35/00, 35/02, 37/06, 5/14, 7/06, 9/00, 9/10, 9/12

(21)国際出願番号: PCT/JP01/03655

(22)国際出願日: 2001年4月26日 (26.04.2001)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願2000-129565 2000年4月28日 (28.04.2000) JP
特願2001-060366 2001年3月5日 (05.03.2001) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 両宮由哉 (AMEMIYA, Yoshiya) [JP/JP], 若林謙爾 (WAKABAYASHI, Kenji) [JP/JP], 高石祥子 (TAKAISHI, Sachiko) [JP/JP], 福田千恵 (FUKUDA, Chie) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74)代理人: 大野彰夫, 外 (OHNO, Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

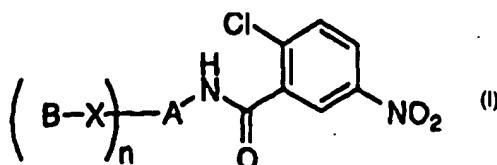
(81)指定国(国内): AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, US, ZA.

(84)指定国(広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

(54)Title: PPAR γ MODULATORS(54)発明の名称: PPAR γ モジュレータ

vascular lesion, heart failure, etc. Compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof: wherein A represents phenyl, etc.; B represents aryl, etc.; X represents oxygen, etc.; and n is 0 or 1.

(57)Abstract: To provide PPAR γ modulators seemingly usable in remedies for involutional osteoporosis which inhibit the accelerated differentiation of adipocytes and promote the formation and differentiation of osteoblasts from stem cells, or remedies for diabetes which are free from excessive formation of adipocytes, liver functional failure,

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/83427 A1

/検索有/



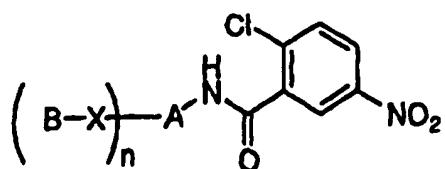
(57) 要約:

[課題]

脂肪細胞の分化の亢進を抑制し、幹細胞から分化する骨芽細胞の形成および分化を促進する退行期骨粗鬆症の治療薬、あるいは、脂肪細胞の過度な形成や肝機能異常、血管障害、心臓障害などの性質を有さない糖尿病治療薬となり得る PPAR γ のモジュレータを提供することを目的とする。

[解決手段]

一般式



(式中、Aはフェニル基等、Bはアリール基等、Xは酸素原子等、nは0又は1を示す)で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

明 細 書
P P A R γ モジュレータ

[技術分野]

5 本発明は、P P A R γ モジュレータ活性を有する化合物及びそれらの用途に関する。より詳細には、本発明は、P P A R γ モジュレータ活性を有する2-クロロ-5-ニトロカルボキサミド誘導体及びその薬理上許容される塩並びに、それを含有する、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、廃用性骨粗鬆症、ステロイド投与による骨粗鬆症治療法、骨折、骨形成不全、クル病、老年性骨関節疾患、肥満、るい瘦、I型、II型糖尿病、脈硬化症、脂質代謝異常、肺炎、自己免疫疾患、糖代謝異常、糖尿病性神経障害、糖尿病合併症、高尿酸血症、白血病、レチノイド関連受容体機能異常、肝機能異常、貧血、癌、炎症、バセドウ氏病、心疾患、アルツハイマー、摂食障害、高血圧及び腎臓病の、治療剤及び予防剤に関する。

[背景技術]

15 ペルオキシソームプロリフェレータ活性化受容体 (peroxisome proliferator activated receptor : PPAR) は核内レセプターファミリーの一員である。一般に核内レセプターファミリーには、アゴニスト、アンタゴニスト以外に、部分的アゴニストあるいは部分的アンタゴニスト（これらを総称して「モジュレータ」といわれる。）が存在することが知られている。他の核内レセプターファミリーの例としては、エストロゲンレセプターに対する部分的アゴニストあるいは部分的アンタゴニストであるラロキシフェンやタモキシフェンが知られている。図1に、典型的な部分的アゴニストあるいは部分的アンタゴニストが示す用量依存曲線の模式図を表す。図1に示されるように、部分的アゴニストはアゴニストに比較して、転写活性化量が小さいという性質がある。また、部分的アンタゴニストはアゴニスト存在時に同時に存在させると、アゴニストによる転写活性化を抑制するが、その抑制の程度がアンタゴニストに比べて小さいことが特徴である。また、一般的に部分的アゴニストはすなわち部分的アンタゴニストの性質を示すことが多い。これら部分的アゴニスト、部分的アンタゴニストは、アゴニストやアンタゴニストが示す組織特異的な望ましくない作用を抑制し、組織特異的に望ましい作用を引き出すことを意図して作製する場合が多い。

ところで、種々のチアゾリジンジオン誘導体は、インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM : non-insulin-dependent diabetes mellitus) のモデル動物で血糖降下作用を示し、インスリン抵抗性解除作用を有する新しいNIDDM治療薬として期待されている。これらチアゾリジンジオン誘導体はまた、PPAR γ モジュレータとして作用し PPAR γ を特異的に活性化すること 5 が、最近の研究で明らかとなった (Lehmann ら、Journal of Biological Chemistry、第 270 卷、第 12953-12956 頁、1995 年)。このようなチアゾリジンジオン誘導体の PPAR γ 活性化能と遺伝性肥満マウスにおける血糖低下作用には強い相関が見られることから、PPAR γ がチアゾリジンジオン誘導体の薬理作用の標的分子であろうと考えられている (Willson ら、Journal of Medicinal Chemistry、第 39 卷、第 665-668 頁、1996 年)。

10 これらの知見から、PPAR γ のモジュレータとして特異的に作用する化合物は、糖尿病治療薬として非常に有効であると考えられている。

又、骨塩量は男女とも加齢により減少し、骨塩量が一定量以下（若年成人の 70%未満）にまで減少したときに骨粗鬆症と診断される。骨粗鬆症はその原因となる基礎疾患の見られない原発性骨粗鬆症と、基礎疾患がはっきりしている続発性骨粗鬆症に大別される。原 15 発性骨粗鬆症には閉経後女性にみられる閉経後骨粗鬆症と老齢者にみられる老人性骨粗鬆症があり、この両者を併せて退行期骨粗鬆症とよんでいる。

これまでに退行期骨粗鬆症の骨組織では健常人にくらべて脂肪髄の割合が高い事が報告 20 されている。 (Burkhardt ら、Bone 8: 157-164 (1987)、Meunier ら、Clin. Orthop. Rel. Res. 80:147-154 (1971)。) また、不動化による骨萎縮をきたした患者においても同様な変化が観察されている (Minaire ら、Calcified Tissue International 36: 338-340 (1 984), Calcified Tissue International 17: 57-73 (1974))。

一方、PPAR γ は、脂肪細胞分化に深く関与する因子であるとされている (Tontonoz ら、Genes and Development、第 8 卷、第 1224-1234 頁、1994 年、Tontonoz ら、Cell、第 79 卷、第 1147-1156 頁、1994 年)。

25 従って、骨髄細胞の脂肪細胞化を防ぐような PPAR γ モジュレータは、退行期骨粗鬆症に対する治療薬として非常に有望である。

従来、退行期骨粗鬆症の治療薬としては、活性型ビタミン D 製剤、ビタミン K、カルシトニン、ビスフォスフォネートなどが用いられている。しかしながらこれらの薬剤は、亢進した骨吸収に対する抑制作用がその薬理作用の主体であって、加齢により低下した骨形成

を回復・促進する作用を有する薬剤はいまだに見出されていない。

本発明者等は、PPAR γ のモジュレータが、脂肪細胞の分化の亢進を抑制し、幹細胞から分化する骨芽細胞の形成および分化を促進する退行期骨粗鬆症の治療薬、あるいは、脂肪細胞の過度な形成や肝機能異常、血管障害、心臓障害などの性質を有さない糖尿病治療薬

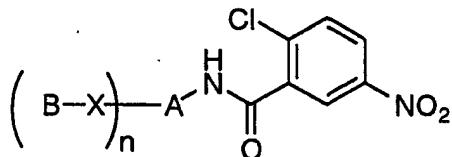
5 になるのではないかと考え、種々実験を行った結果、ある種の化合物がPPAR γ のモジュレータであることを見出した。また、それらPPAR γ のモジュレータが、骨粗鬆症や糖尿病の予防剤及び治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

[発明の開示]

本発明は、

10 (1)

下記一般式(1)



[式中、Aは、フェニル基、ナフチル基、アセナフテニル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、ピリミジニル基、フリル基、ベンゾフリル基、ピラニル基、クロメニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、ピロリル基、インドリル基、イソインドリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基又はビフェニル基（当該Aは、下記置換基群 α から選ばれる1個乃至2個以上の同一又は異なった置換基により置換されていても良い）を示し、Bは、アリール基、シクロアルキル基又は複素環基（当該Bは、下記置換基群 α から選ばれる1個乃至2個以上の同一又は異なった置換基により置換されていても良い）を示し、Xは、結合手、酸素原子、硫黄原子、CH₂基、CO基、NH基、SO₂NH基、NH₂SO₂基、CONH基、NHCO基又はOCH₂基を示し、nは0又は1を示す。]

25 [置換基群 α]

C₁—C₂₀アルキル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、カルボキシC₂—C₇アルキル

基、C₂—C₇アルキルオキシカルボニル基、C₃—C₁₅アルキルオキシカルボニルアルキル基、アミノ基（当該アミノ基は、1個若しくは2個の同一又は異なるC₁—C₆アルキル基、若しくは、1個のC₃—C₆アルケニル基により置換されていても良い）、水酸基（当該水酸基は、1個のC₁—C₆アルキル基又はC₁—C₆ハロアルキル基により置換されていても良い）、メルカプト基（当該メルカプト基は、1個のC₁—C₆アルキル基により置換されても良い）

5 [置換基群β]

ハロゲン原子、スルホンアミド基、C₁—C₆アルキルスルホンアミド基、アミジノアミノスルホニル基及びフェニル基]

10 で表される化合物又はその薬理上許容される塩、

(2) 上記(1)において、Aがチアゾリル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(3) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨髓の脂肪化抑制剤、

15 (4) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨形成機能の促進又は回復剤、

(5) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨粗鬆症の治療剤又は予防剤、

20 (6) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症又は廃用性骨粗鬆症の治療剤又は予防剤、

25 (7) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、PPAR γ モジュレータ、

(8) 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、血糖低下剤、

(9)

上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、糖尿病の治療剤又は予防剤、

(10)

5 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、Ⅰ型糖尿病、Ⅱ型糖尿病、糖代謝異常、糖尿病性神経障害又は糖尿病合併症の治療剤又は予防剤、

(11)

10 上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨折、骨形成不全、クル病、老年性骨関節疾患、肥満、るい瘦、脈硬化症、脂質代謝異常、肺炎、自己免疫疾患、高尿酸血症、白血病、レチノイド関連受容体機能異常、肝機能異常、貧血、癌、炎症、バセドウ氏病、心疾患、アルツハイマー、摂食障害、高血圧又は腎臓病の、治療剤又は予防剤、

(12)

PPAR γ モジュレータを含有する、骨髓の脂肪化抑制剤、

15 (13)

PPAR γ モジュレータを含有する、骨形成機能の促進又は回復剤、

(14)

PPAR γ モジュレータを含有する、骨粗鬆症の治療剤又は予防剤、

(15)

20 PPAR γ モジュレータを含有する、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症又は廃用性骨粗鬆症の治療剤又は予防剤、

(16)

PPAR γ モジュレータを含有する、血糖低下剤、

(17)

25 PPAR γ モジュレータを含有する、糖尿病の治療剤又は予防剤、

(18)

PPAR γ モジュレータを含有する、Ⅰ型糖尿病、Ⅱ型糖尿病、糖代謝異常、糖尿病性神経障害又は糖尿病合併症の治療剤又は予防剤、

(19)

PPAR γ モジュレータを含有する、骨折、骨形成不全、クル病、老年性骨関節疾患、肥満、るい瘦、脈硬化症、脂質代謝異常、肺炎、自己免疫疾患、高尿酸血症、白血病、レチノイド関連受容体機能異常、肝機能異常、貧血、癌、炎症、バセドウ氏病、心疾患、アルツハイマー、摂食障害、高血圧又は腎臓病の、治療剤又は予防剤、

5 (20)

骨粗鬆症の治療剤又は予防剤を製造するための、上記(1)又は(2)の化合物又はその薬理上許容される塩の使用、

(21)

骨粗鬆症の治療剤又は予防剤を製造するための、PPAR γ モジュレータの使用、

10 (22)

PPAR γ の部分アンタゴニスト、

(23)

PPAR γ モジュレータが、PPAR γ の部分アンタゴニストである、上記(12)乃至(19)に記載の、治療剤又は予防剤、及び

15 (24)

骨粗鬆症の治療剤又は予防剤を製造するための、PPAR γ の部分アンタゴニストの使用である。

本発明において、「C₁—C₂₀アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル基、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘptaデシル、オクタデシル、ノナデシル及びイコシルのような、炭素数1乃至20個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。本発明において、好適にはC₁—C₆アルキル基であり、更に好適にはC₁—C₆アルキル基であり、更により好適にはメチル又はエチルである。

本発明において、「 C_2-C_6 アルキルオキシカルボニル基」とは、前記「 C_1-C_6 アルキル基」が酸素原子に結合し、その酸素原子がカルボニル基と結合した基である。

本発明において、「ハロゲン原子」とは、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子である。

5 本発明において、「 C_3-C_6 アルケニル基」とは、例えば、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような、炭素数3乃至6個の直鎖又は分枝
10 鎖アルケニル基である。本発明において、好適には C_1-C_4 アルケニル基であり、更に好適にはブテニル又はペンテニルである。

本発明において、「アミノ基（当該アミノ基は、1個又は2個の同一又は異なった C_1-C_6 アルキル基若しくは1個の C_3-C_6 アルケニル基により置換されていても良い）」とは、無置換のアミノ基又は、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ペン
20 チルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ及びヘキシルアミノ基のような、1個の C_1-C_6 アルキル基により置換されたアミノ基、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、N-エチルメチルアミノ、N-メチルプロピルアミノ及びN-メチルヘキシルアミノのような、同一又は異なった2個の C_1-C_6 アルキル基により置換されたアミノ基若しくは、例えば、アリルアミノ、ブニルアミノ、ペンニルアミノ及びヘキセニルアミノのような、1個の C_3-C_6 アルケニル基により置換されたアミノ基である。本発明において、好適には、無置換のアミノ基又は1個の C_1-C_6 アルキル基により置換されたアミノ基であり、更に好適には、無置換のアミノ基、メチルアミノ基又はエチルアミノ基である。

本発明において、「水酸基（当該水酸基は、1個の C_1-C_6 アルキル基又は C_1-C_6 ハ

ロアルキル基により置換されていても良い)」とは、無置換の水酸基、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ及びヘキシルオキシ基のような、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖C₁—C₆アルコキシ基、又は、例えば、トリフルオロメトキシ基のような、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖C₁—C₆アルコキシ基に前記ハロゲン原子が1個又は2個以上置換した基である。本発明において、好適には、無置換の水酸基、メトキシ基、エトキシ基又はトリフルオロメトキシ基である。

本発明において、「メルカブト基(当該メルカブト基は、1個のC₁—C₆アルキル基により置換されていても良い)」とは、無置換のメルカブト基又は、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ及びヘキシルチオ基のような、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖C₁—C₆アルキルチオ基である。本発明において、好適には、無置換の水酸基、メチルチオ基又はエチルチオ基である。

本発明において、「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチルのような縮環していてもよい3乃至10員飽和環状炭化水素基を挙げることができ、好適には5乃至10員飽和環状炭化水素基である。

本発明において、「アリール基」としては、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、フェナ NSレニル、アントラセニルのような炭素数5乃至14個の芳香族炭化水素基を挙げることができ、好適にはフェニル基である。

尚、上記「アリール基」は、炭素数3乃至10個のシクロアルキル基と縮環していてもよく、例えば、2-インダニルのような基を挙げができる。

本発明において、「複素環基」とは、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員複素環基を示し、例えばフリル、チエニル、ピロリル、アゼビニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラジリニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げができる、好適には、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい5乃至7員複素環基

を示し、例えばピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができ、さらに好適には、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル及びこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基である。

尚、上記「複素環基」は、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、クロメニル、クロマノニル、キサンテニル、フェノキサチニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ブリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニルのような基を挙げができる。

本発明において、「カルボキシC₂-C₇アルキル基」とは、前記「C₁-C₆アルキル基」にカルボキシ基が置換した基である。

本発明において、「C₃-C₁₅アルキルオキシカルボニルアルキル基」とは、前記「カルボキシC₂-C₇アルキル基」のカルボキシ基とアルキル基が置換しエステルを形成した基である。

本発明において、nが1の場合、B-X-A-で表される基は、B-A-基、B-O-A-基、B-S-A-基、B-NH-A-、B-SO₂NH-A-基、B-NHSO₂-A-基、B-CONH-A-基、B-NHCO-A-基又はB-OCH₂-A-基を示す。

本発明において、nが1の場合、B-X-で表される基は、Aで表される基のいずれの置換位置に置換していても良い。

また、一般式(1)で表される化合物において、2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボニルアミノ基は、Aで表される基のいずれの置換位置に置換していても良い。

さらに、nが1の場合、B-X-で表される基と2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボニルアミノ基との相対的な置換位置に関して、いずれの相対的な置換位置でも良い。

好適には、Aがフェニル基の場合は、パラ位であり、Aがピリジル基の場合は、基B-X-が2位で2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボニルアミノ基が5位又は基B-X-が3位で2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボニルアミノ基が6位である。

本発明の化合物(1)は、常法に従って塩にすることができ、それらの塩も本願発明に
5 包含される。

そのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、*t*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、
10 フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-N-フェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアソニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩
15 ；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸、りんご酸、
20 フマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔴酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、オルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げ
ることができ、好適には、ハロゲン化水素酸塩又は有機酸塩である。

又、本発明の化合物(1)は、大気中に放置しておいたり、再結晶することにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような溶媒和物を形成する場合には、これら全て本発明に包含される。

25 更に、本発明の化合物(1)は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのようなものも本発明に包含される。

更に、生体内において代謝されて本発明の化合物(1)又はその薬理上許容される塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグも全て含むものである。

[図面の簡単な説明]

【図1】部分アゴニスト、部分アンタゴニストの容量依存曲線概念図。

図中、実線はアゴニスト存在時の、破線はアゴニスト非存在時の転写活性を表す。アゴニスト添加時の転写活性化値を100%、溶媒のみの転写活性化値を0%としたとき、部分的アゴニスト単独で示す転写活性化量をEmax(%)、アゴニスト存在時の部分的アンタゴニストの転写活性化抑制量をI_{max}(%)で示す。また、Emax/2の値を示す部分的アゴニストの薬剤濃度をEC₅₀、100-I_{max}/2の値を示す部分的アンタゴニストの薬剤濃度をIC₅₀とする。

【図2】使用したプラスミドpSG5-hPPAR γ の構成を示す模式図。

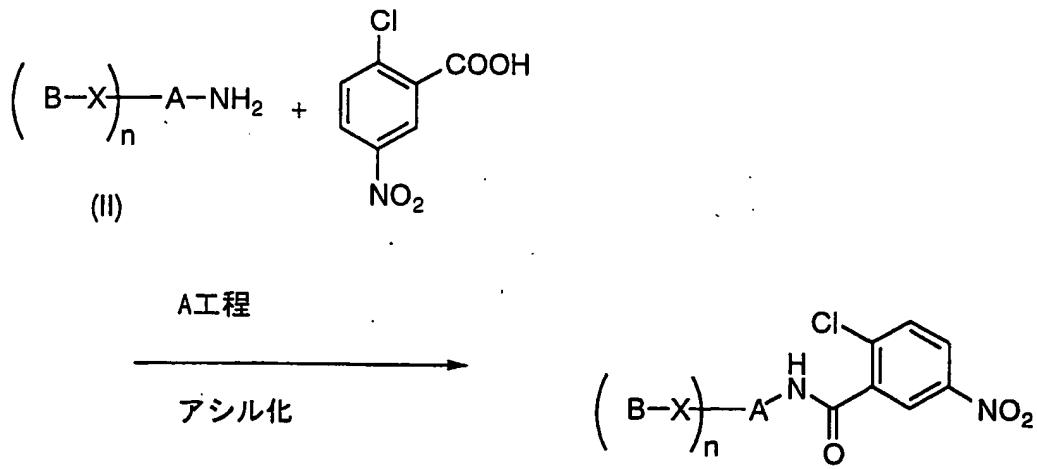
【図3】使用したプラスミドpGV-P2-PPREの構成を示す模式図。

10

[発明を実施するための最良の形態]

本発明の一般式(I)で表されるアミドカルボン酸誘導体、その薬理上許容される塩は、以下の方法に従って容易に製造される。

15 (A法)



(上記式中、A、B、X及びnは、前述したものと同意義を示す。)

A工程

A工程は、前記一般式(I)で表される化合物を製造する工程であり、前記一般式(I)で表されるアミン化合物をアシル化することによって製造される。

本工程の原料である一般式（11）で表される化合物は、市販されているものを使用するか、又は、例えばB法以下に記載した方法等、通常知られている方法にしたがって製造することができる。

本反応は、有機合成化学において一般に広く知られているアミド結合を形成させる反応
5 であり、通常、溶剤の存在下で好適に行われる。

使用される溶剤としては、本反応に影響を与えるなければ特に限定はなく、例えば不活性溶剤、好適には、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルのようなエステル類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、N、N-ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類があげられる

10 。

反応は、縮合剤で処理することにより行われる。

使用される縮合剤としては、N、N-ジシクロヘキシカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩のようなカルボジイミド類；ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアノイドのようなホスホリル化合物；カルボニルジイミダゾール、トリフェニルホスフィン-アゾジカルボン酸ジエチル；1-プロパンホスフォン酸環状無水物；等があげられるが、好適には、カルボニルジイミダゾール、カルボジイミド類である。ホスホリル化合物を使用する場合には、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の三級アミンの存在下で行なうのが好ましい。

また、本反応は、本反応に使用するカルボン酸またはその塩をクロルギ酸エチル、クロルギ酸イソブチル等のクロルギ酸低級アルキルエステル類と、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の三級アミンの存在下で反応させ、混合酸無水物を形成させるか、本反応に使用するカルボン酸またはその塩をN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンズトリアゾール、p-ニトロフェノール等と、N、N-ジシクロヘキシカルボジイミド等のカルボジイミド類の存在下で反応させ、相当する活性エステルを形成させた後に
25 、これらをアミンと縮合させることにより達成される。

反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われる。

使用される溶剤としては、本反応に影響を与えるなければ特に限定はなく、例えば不活性溶剤、好適には、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化

水素類をあげることができる。

更にまた、本反応は対応するカルボンクロリドなどのアシルハライドを、N、N-ジメチルアセトアミド中で上記アミン(11)と反応させることによっても得られ、場合によってはピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を存在させる必要がある。

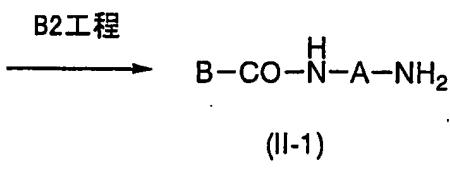
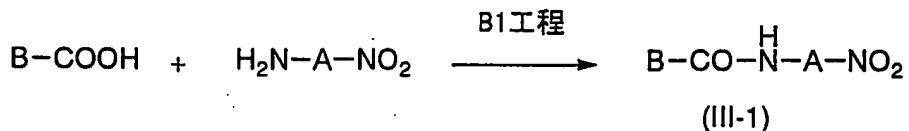
5 反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われる。

使用される溶剤としては、本反応に影響を与えないければ特に限定はなく、例えば不活性溶剤、好適には、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類をあげられる。

10 反応温度は-20°C乃至100°Cで行われ、好適には-5°C乃至50°Cで行われる。

反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常30分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至16時間である。

(B法)



15

(上記式中、A及びBは、前述したものと同意義を示す。)

B法は、A工程の原料である化合物(11)において、XがCONH、nが1である化合物(11-1)を製造する方法である。

B1工程

20 B1工程は、カルボン酸とアミンを縮合して、一般式(111-1)で表されるアミド結合を有するニトロアミド化合物を製造する工程である。

本工程は、前記A工程に準じて行うことができる。

B 2 工程

B 2 工程は、一般式 (I I I - 1) で表されるニトロアミド化合物を還元して、一般式 (I I - 1) で表されるアミノ化合物を製造する工程である。

5 本反応は、有機合成化学において一般に広く知られている接触水素添加反応であり、通常、溶剤の存在下で好適に行われる。

使用される触媒は、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、パラジウム黒、酸化白金、白金黒などがあげられ、好適にはパラジウム-炭素である。

反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われる。

10 使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ギ酸、酢酸のようなカルボン酸類；またはこれらの混合溶剤が用いられる。好適にはアルコール類若しくはエーテル類である。

反応温度は10°C乃至140°Cであり、好適には20°C乃至120°Cである。

反応時間は、反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常30分間乃至3日間であり、好適には1時間乃至24時間である。

20 また、本工程は、たとえば塩化第二鋅、塩化ニッケル等の還元剤を用いて行う事ができ、必要に応じて水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を共存させる事ができる。

反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われる。

25 使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ギ酸、酢酸のようなカルボン酸類；またはこれらの混合溶剤が用いられる。

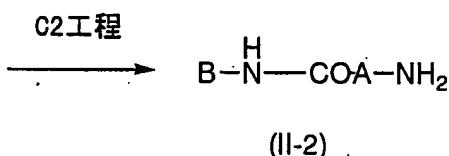
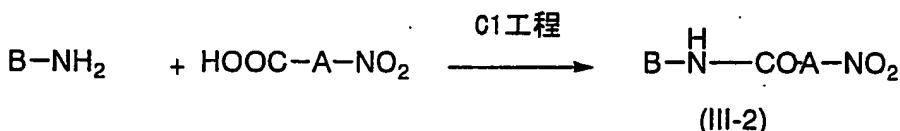
好適にはアルコール類若しくはエーテル類である。

- 15 -

反応温度は10°C乃至140°Cであり、好適には20°C乃至120°Cである。

反応時間は、反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常30分間乃至3日間であり、好適には1時間乃至24時間である。

5 (C法)



(上記式中、A及びBは、前述したものと同意義を示す。)

C法は、A工程の原料である化合物(11)において、XがNHCO、nが1である化合物(11-2)を製造する方法である。

10 C1工程

C1工程は、アミンとカルボン酸を縮合して、一般式(111-2)で表されるアミド結合を有するニトロアミド化合物を製造する工程である。

上記式中、A、B、およびXは、前述したものと同意義を示す。

本工程は、前記A工程に準じて行うことができる。

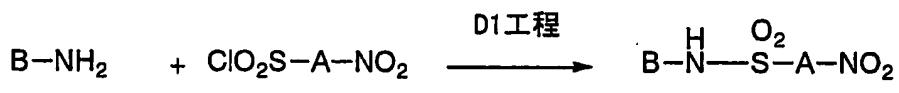
15 C2工程

C2工程は、一般式(111-2)で表されるニトロアミド化合物を還元して一般式(11-2)で表されるアミノ化合物を製造する工程である。

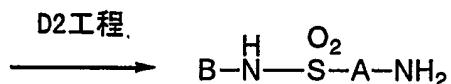
本工程は、前記B2工程に準じて行うことができる。

20 (D法)

- 16 -



(III-3)



(II-3)

(上記式中、A及びBは、前述したものと同意義を示す。)

D法は、A工程の原料である化合物(II)において、XがNHSO₂、nが1である化合物(II-3)を製造する方法である。

5 D1工程

D1工程は、アミンとスルホニルクロリドとを縮合し、一般式(III-3)で表されるスルfonyl amid結合を有するニトロスルfonyl amid化合物を製造する工程である。

本反応は、有機合成化学において一般に広く知られているスルfonyl amid結合を形成させる反応である。

10 反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われる。

使用される溶剤としては、本反応に影響を与えないければ特に限定はなく、例えば不活性溶剤、好適には、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類をあげられる。

15 反応温度は-20°C乃至100°Cで行われ、好適には-5°C乃至50°Cで行われる。

反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常30分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至16時間である。

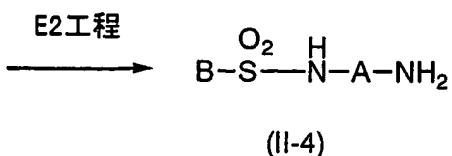
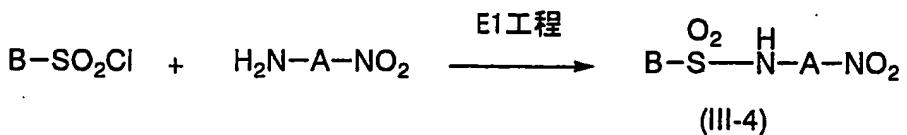
D2工程

D2工程は、一般式(III-3)で表されるニトロスルfonyl amid化合物を還元して、一般式(II-3)で表されるアミノスルfonyl amid化合物を製造する工程である。

本工程は、前記B2工程に準じて行うことができる。

- 17 -

(E法)



(上記式中、A及びBは、前述したものと同意義を示す。)

5 E法は、A工程の原料である化合物(II)において、XがSO₂NH、nが1である化合物(II-4)を製造する方法である。

E1工程

E-1工程は、一般式(III-4)で表されるスルfonylamido結合を有するニトロスルfonylamido化合物を製造する工程である。

10 本工程は、D1工程に準じて行うことができる。

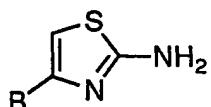
E2工程

E-2工程は、一般式(III-4)で表されるニトロスルfonylamido化合物を還元して、一般式(II-4)で表されるアミノスルfonylamido化合物を製造する工程である。

15 本工程は、B2工程に準じて行うことができる。

(F法)

本発明化合物を製造する原料となる、下記一般式(II-4)



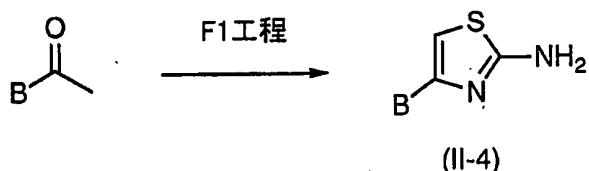
(II-4)

(上記式中、Bは前述したものと同意義を示す。)

で表される2-チアゾールアミン誘導体は、以下の方法に従って容易に製造される。

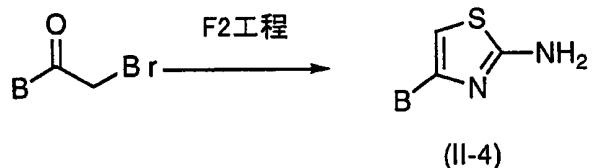
F 1 工程

F 1 工程は、一般式 (II-4) で表される2-チアゾールアミン誘導体をメチルケト
5 ン化合物から製造する工程である。



本工程は、J. Am. Chem. Soc., 72, 3722-3725 又は Bull. Soc. Chim. Fr., 1958, 1437-1439 に記載の方法に準じて、メチルケトン化合物をチオ尿素とヨウ素又は臭素存在下で加熱することにより、一般式 (II-4) で表される2-チアゾールアミン誘導体を製造する工程で
10 ある。

F 2 工程



F 2 工程は、以下の J. Indian Chem. Soc., 51, 1031-1034, (1974) に記載の方法に準じて、
15 α -ブロモメチルケトン化合物をチオ尿素と反応させる事により、一般式 (II-4) で表される2-チアゾールアミン誘導体を得る工程である。

反応は、通常、溶剤の存在下で好適に行われる。

使用される溶剤としては、本反応に影響を与えるなければ特に限定はなく、例えば不活性溶剤、好適には、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルのようなエステル類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、N、N-ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類、アセトン、MEK等のケトン類があげられる。

反応温度は-20°C乃至100°Cで行われ、好適には-5°C乃至50°Cで行われる。

反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常30分間乃至24時

間であり、好適には5時間乃至16時間である。

A法乃至F法に記載した各反応終了後、各反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を5含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

10

本発明の前記一般式(1)を有する化合物、又はその薬理上許容される塩を、治療剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

15

これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、 α -澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；ブルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミニン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；磷酸水素カル

20

シウムのような磷酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ピーガム、ゲイ蝶のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナ

25

トリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボ

キシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターーチ、カルボキシメチルスターーチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

10 その使用量は症状、年齢、投与方法等により異なるが、例えば、経口投与の場合には、1回当たり、下限として0.001mg/kg 体重（好ましくは、0.01mg/kg 体重）、上限として、500mg/kg 体重（好ましくは、50mg/kg 体重）を、静脈内投与の場合には、1回当たり、下限として0.001mg/kg 体重（好ましくは、0.01mg/kg 体重）、上限として、500mg/kg 体重（好ましくは、50mg/kg 体重）を1日当たり1乃至数回症状に応じて投与することが望ましい。

以下に、実施例、参考例および試験例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

（実施例）

20 下記実施例に於いて、特に断りが無い物は、NMR 測定において内部標準物質として、トリメチルシラン（TMS）を用いた。

（実施例1）N-（4-メチルフェニル）-（2-クロロ-5-ニトロフェニル）カルボキサミド

4-メチルアニリン0.330gをジメチルアセトアミド（DMA）10mLに溶解した溶液に、2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド0.745gを室温で加え、3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル5mL及び飽和重曹水30mLを加え、1時間攪拌した後、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮し、イソプロピルエーテル（IPE）にて結晶化後、濾取し、標記目的化合物0.759gを得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 2.36 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=8.3Hz), 7.26 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.3Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.61 (1H, d, J=2.7Hz)

5 (実施例2) N-(4-フェニルフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-フェニルアニリン・塩酸塩O. 229 gをピリジン3mLに溶解した溶液に2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 294 gを室温で加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル5mL及び飽和重曹水30mLを加え1時間攪拌した後、さらに水20mLを10加え攪拌した。析出した結晶を濾取、乾燥し、標記目的化合物O. 270 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 7.34 - 7.81 (1H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.59 - 7.74 (7H, m), 7.89 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.65 (1H, d, J=2.7Hz)

15 (実施例3) N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-メチルチアゾールO. 380 g、2-クロロ-5-ニトロ安息香酸O. 671 gならびに1, 1'カルボニルジイミダゾール(CDI) 1. 079 gをテトラヒドロフラン(THF) 20mLに溶解した後、16時間加熱還流した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2(容積比))で精製し、IP-Eより結晶化、濾取して、標記目的化合物O. 155 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 2.00 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.8Hz), 8.28 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.58 (1H, d, J=2.7Hz), 11.75 (1H, bs)

25 (実施例4) N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-5-メチルチアゾールO. 264 g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 560 gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 619 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 2.34 (3H, s), 6.32 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=8.8Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.57 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例 5) N-(3-フェニルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボ

5 キサミド

3-フェニルアニリン・塩酸塩O. 239 g、ピリジン5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 307 gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 309 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 7.35 - 7.40 (1H, m), 7.41-7.52 (4H, m), 7.60-7.67 (4H, m), 7.86 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.63 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例 6) N-(4-メトキシ-3-フェニル)フェニル-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

(4-メトキシ-3-フェニル)アニリン・塩酸塩O. 478 g、ピリジン5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 535 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 586 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 3.95 (3H, s), 7.31-7.46 (4H, m), 7.63 - 7.69 (3H, m), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.67 (1H, d, J=2.7Hz), 8.54 (1H, d, 2.2Hz)

20 (実施例 7) N-(2-フェニルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-フェニルアニリン・塩酸塩O. 251 g、ピリジン5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 322 gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 323 gの結晶を得た。

25 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 7.27-7.34 (2H, m), 7.39-7.54 (7H, m), 7.90 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.45 (1H, d, J=8.1Hz), 8.53 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例 8) N-[4-(2-ピリジル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(2-ピリジル)アニリン・塩酸塩O. 320 g、ピリジン5mLならびに2-クロロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 347 gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 388 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 7.22-7.26 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 7.72-7.79 (4H, m), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.63 (1H, d, J=2.7Hz), 8.69 (1H, d, J=4.7Hz)

(実施例9) N-[4-(4-ニトロフェニル)フェニル]-(2-クロロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

10 4-(4-ニトロフェニル)アニリンO. 344 g、DMA 5mLならびに2-クロロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 424 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 625 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 7.84-7.89 (4H, m), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 7.92 (2H, d, J=8.8Hz), 8.31 (2H, d, J=8.8Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.52 (1H, d, J=2.7Hz), 10.15 93 (1H, s)

(実施例10) N-[4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニル]-(2-クロロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

20 4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)アニリンO. 353 g、DMA 5mLならびに2-クロロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 349 gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 614 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 2.47 (3H, s), 7.36 (1H, d, J=8.5Hz), 7.89-7.94 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 8.37 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.55 (1H, d, J=2.8Hz), 11.04 (1H, s)

25

(実施例11) N-(3-メチルフェニル)-(2-クロロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

m-トルイジンO. 269 g、DMA 5mLならびに2-クロロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 663 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 677

g の結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 2.40 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=7.6Hz), 7.29 (1H, t, J=7.9Hz), 7.41 (1H, d, J=8.1Hz), 7.74-7.84 (1H, m), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.61 (1H, d, J=2.7Hz)

5

(実施例12) N-(4-エチルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-エチルアニリンO. 280g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 610gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 6

10 76g の結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 1.25 (3H, t, J=7.6Hz), 2.66 (2H, q, J=7.6Hz), 7.24 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=8.4Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.61 (1H, d, J=2.7Hz)

15 (実施例13) N-(2-エチルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-エチルアニリンO. 269g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 586gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 6 67g の結晶を得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 1.28 (3H, t, J=7.6Hz), 2.69 (2H, q, J=7.6Hz), 7.21-7.33 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=8.8Hz), 7.80 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.67 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例14) N-(3-エチルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-エチルアニリンO. 210g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 458gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 3 59g の結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.61 (2H, q, J=7.6Hz), 7.00

(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.58 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$)

(実施例 15) N-(4-プロピルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-プロピルアニリンO. 340 g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 664 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 677 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.58 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.33 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 10.62 (1H, s)

(実施例 16) N-(4-ペンチルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-ペンチルアニリンO. 300 g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 485 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 514 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 0.90 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.28-1.38 (4H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, s), 8.26 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$)

(実施例 17) N-(4-ブチルオキシフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-ブチルオキシアニリンO. 267 g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 427 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 513 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 0.94 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.39 - 1.48 (2H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 3.96 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.33 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 10.54 (1H, s)

(実施例 18) N-(4-トリフルオロメチルオキシフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-トリフルオロメチルオキシアニリンO. 310 g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 462 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 541 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.40 (2H, d, J=8.5Hz), 7.81 (2H, d, J=8.5Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.50 (1H, d, J=2.7Hz)

10 (実施例 19) N-(2-イソプロピル-6-メチルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-イソプロピル-6-メチルアニリンO. 309 g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 546 gより、実施例2に記載した方法に従い処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1(容積比、v/v))にて精製し、IPEにて固化、濾取して、標記目的化合物O. 630 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 1.26 (6H, d, J=6.9Hz), 3.23 (1H, sept, J=6.9Hz), 7.17 (1H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.45 (1H, bs), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 8.28 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.64 (1H, d, J=2.8Hz)

20 (実施例 20) N-(4-シアノフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-シアノアニリンO. 251 g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 559 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 558 gの結晶を得た。

25 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 7.68-7.79 (3H, m), 7.81 (2H, d, J=8.6Hz), 8.09 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.63 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例 21) N-(3-シアノフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

- 27 -

3-シアノアニリンO. 255 g、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 559 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 616 gの結晶を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , TMS) : δ (ppm) 7.50-7.56 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.84-7.87 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.31 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$)

(実施例22) N-(2-シアノフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

10 2-シアノアニリンO. 279 g、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 623 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 682 gの結晶を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , TMS) : δ (ppm) 7.30 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.66-7.72 (3H, m), 8.33 (1H, d, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.50 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$)

15 (実施例23) N-(4-ニトロフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

20 4-ニトロアニリンO. 285 g、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 545 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 619 gの結晶を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , TMS) : δ (ppm) 7.93 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.96 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.31 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.38 (1H, dd, $J=8.9, 2.7\text{Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 11.32 (1H, s)

(実施例24) N-(5-ニトロピリジン-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

25 2-アミノ-4-ニトロピリジンO. 293 g、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 556 gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 627 gの結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , TMS) : δ (ppm) 7.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.36 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.72 (1H, dd, $J=9.2, 2.5\text{Hz}$), 9.23 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$)

2.5Hz), 12.00(1H, s)

(実施例25) N-(3-ニトロフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

5 3-ニトロアニリンO. 274g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 524gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 638gの結晶を得た。

10 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.70(1H, t, J=8.2Hz), 7.93(1H, d, J=8.9Hz), 8.00-8.04(2H, m), 8.38(1H, dd, J=8.9, 2.7Hz), 8.58(1H, d, J=2.7Hz), 8.74(1H, bs), 11.20(1H, s)

(実施例26) N-(4-エトキシカルボニルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-アミノ安息香酸エチルエステル9. 88g, DMA 50mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド14. 47gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物20. 33gの結晶を得た。

15 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 1.33(1H, t, J=7.1Hz), 4.31(2H, q, J=7.1Hz), 7.85(2H, d, J=8.7Hz), 7.91(1H, d, J=8.8Hz), 7.99(2H, d, 8.7Hz), 8.36(1H, dd, J=8.9, 2.8Hz), 8.53(1H, d, J=2.8Hz), 11.05(1H, s)

20

(実施例27) 4-[(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボニルアミノ]安息香酸
実施例26で得られたN-(4-エトキシカルボニルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド19. 55gをジオキサン100mLに溶解した中に、
1N-水酸化ナトリウム84mLを加え、3日間室温で放置した。反応液を減圧下濃縮し
25 た後、水300mLを加え、氷水冷却下、1N-塩酸90mLを滴加攪拌した。生成した
結晶を濾取、乾燥し、標記目的化合物17. 59gを得た。

16 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.82(2H, d, J=8.7Hz), 7.91(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(2H, d, 8.7Hz), 8.36(1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.52(1H, d, J=2.8Hz), 11.01(1H, s)

(実施例 28) N- (2-クロロ-5-ニトロフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

2-クロロ-5-ニトロアニリンO. 348 g, DMA 5 mL ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 532 g より、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 708 g の結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.37 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.65 (1H, d, J=2.7Hz), 8.88 (1H, d, J=2.7Hz), 10.83 (1H, s)

10 (実施例 29) N- (3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシアニリンO. 500 g, THF 10 mL ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 538 g より、実施例 1 に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 645 g の結晶を得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 1.47 (6H, s), 5.20 (1H, s), 7.43 (2H, s), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.62 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例 30) N- (3-ベンゼンスルfonylアミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

20 3-ベンゼンスルfonylアミノアニリンO. 59.5 g, DMA 5 mL ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 633 g より、実施例 1 に記載した方法に従い処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 v/v) にて精製し、IPE にて固化、濾取して、標記目的化合物O. 700 g の結晶を得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 6.87 (1H, d, J=8.1Hz), 7.21 (1H, t, J=8.1Hz), 7.38 (1H, d, J=8.1Hz), 7.54-7.66 (4H, m), 7.80-7.82 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=8.8Hz), 8.33 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.44 (1H, d, J=2.8Hz), 10.38 (1H, s), 10.69 (1H, s)

(実施例 31) N- [[3- (ピロリジン-1-イル) カルボニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

[3-(ピロリジン-1-イル)カルボニル]アニリン・塩酸塩O. 244g、ピリジン5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 300gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 319gの結晶を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , TMS) : δ (ppm) 1.85-1.93 (4H, m), 3.36-3.45 (4H, m), 7.27 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.41 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.70 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.26 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 9.09 (1H, s)

(実施例3 2) N-[4-(4-メチルベンゼン)スルfonyルアミノフェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

10 4-(p-トルエンスルfonyルアミノ)アニリンO. 308g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 310gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 516gの結晶を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , TMS) : δ (ppm) 2.34 (1H, s), 7.08 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.32 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 10.15 (1H, s), 10.64 (1H, s)

(実施例3 3) N-(ベンゾチアゾール-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

20 2-アミノベンゾチアゾールO. 312g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 503gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 544gの結晶を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , TMS) : δ (ppm) 7.58 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.75-7.79 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.19-8.28 (2H, m), 8.77 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$)

25 (実施例3 4) N-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-6-ニトロベンゾチアゾールO. 421g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 569gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 755gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.95 (2H, t, J=8. 9Hz), 8.32 (2H, dd, J=8. 9, 2. 4Hz), 8.41 (1H, dd, J=8. 9, 2. 8Hz), 8.70 (1H, d, J=2. 8Hz), 9.13 (1H, d, J=2. 4Hz)

(実施例3 5) N-(4-フェニルチアゾール-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-フェニルチアゾール・臭化水素酸塩2. 53 g、ピリジン20mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド2. 12 gより、実施例1と同様な方法で処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2v/v)精製し、IPEで固化、濾取し、標記目的化合物O. 240 gを得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 7.14 - 7.24 (5H, m), 7.43 - 7.45 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=8. 8, 2. 7Hz), 8.03 (1H, d, J=2. 7Hz)

(実施例3 6) N-[4-(2-チエニル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

15 2-アミノ-4-(2-チエニル)チアゾール1. 03 g、THF 20mL、CDI 1. 33 gならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸1. 10 gより、実施例1と同様な方法で処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1v/v)精製し、IPEで固化、濾取し、標記目的化合物O. 687 gを得た。

19 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.12 (1H, d, J=5. 1, 3. 6Hz), 7.52 (1H, d, J=5. 1Hz), 7.56 (1H, d, J=3. 6Hz), 7.90 (1H, d, J=8. 8Hz), 8.37 (1H, dd, J=8. 8, 2. 7Hz), 8.60 (1H, d, J=2. 7Hz)

(実施例3 7) N-[4-(3-ピリジル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

25 参考例2の方法により製造された2-アミノ-4-(3-ピリジル)チアゾールO. 181 g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 247 gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 308 gを得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.49 (1H, dd, J=8. 0, 4. 8Hz), 7.92 (1H, d, J=8. 9Hz), 7.97 (1H, s), 8.27 (1H, dt, J=8. 0, 2. 0Hz), 8.38 (1H, dd, J=8. 9, 1. 6Hz), 8.61 (1H, d, J=2.

8Hz), 9.15 (1H, d, J=1.6Hz)

(実施例38) N-[4-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

5 2-アミノ-4-(2-ピリジル)チアゾールO. 324 g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 442 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 491 gを得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.34 - 7.37 (1H, m), 7.87 - 7.97 (4H, m), 8.38 (1H, dt, J=8.9, 2.7Hz), 8.61-8.63 (2H, m)

10

(実施例39) N-[4-(2-メチルフェニル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(2-メチルフェニル)チアゾールO. 398 g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 385 gより、実施例1に記載した方法に従い処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1 v/v) 精製し、標記目的化合物O. 452 gを得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 2.45 (1H, s), 7.23 - 7.31 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.57 - 7.60 (1H, m), 7.91 (1H, d, J=8.9Hz), 8.37 (1H, dd, J=8.9, 2.8Hz), 8.59 (1H, d, J=2.8Hz)

20 (実施例40) N-[4-(3-メチルフェニル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(3-メチルフェニル)チアゾールO. 303 g、2-クロロ-5-ニトロ安息香酸O. 247 g、CDCl₃ O. 640 gならびにTHF 10mL、より、実施例3と同様な方法で処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1 v/v) にて精製し、O. 105 gを得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 2.32 (3H, s), 6.98 (1H, d, J=7.6Hz), 7.12 (1H, t, J=7.7Hz), 7.14 (1H, s), 7.25 - 7.27 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=7.7Hz), 7.93 (1H, dd, J=8.9, 2.7Hz), 8.12 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例 4 1) N-[4-(1-ナフチル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(1-ナフチル)チアゾールO. 378 g、DMA 5 mL ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 404 g より、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 580 gを得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 7.02 (1H, d, J=8.8Hz), 7.33 - 7.54 (5H, m), 7.69 (1H, d, J=8.2Hz), 7.81 (1H, d, J=8.1Hz), 7.84 (1H, d, J=2.7Hz), 8.16 (1H, d, J=8.6Hz)

(実施例 4 2) N-[4-(2-ナフチル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(2-ナフチル)チアゾールO. 398 g、DMA 5 mL ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 464 g より、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 566 gを得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.49 - 7.56 (2H, m), 7.87 - 7.99 (5H, m), 8.09 (1H, dd, J=8.6, 1.6Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.47 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例 4 3) N-[4-(3, 4-ジクロロフェニル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(3, 4-ジクロロフェニル)チアゾールO. 313 g、DMA 5 mL ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 337 g より、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 449 gを得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.86 - 7.93 (3H, m), 8.17 (1H, d, J=2.0Hz), 8.34 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.60 (1H, d, J=2.8Hz)

(実施例 4 4) N-[4-(4-エチルフェニル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(4-エチルフェニル)チアゾールO. 339 g、DMA 5 mL ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 438 g より、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 393 gを得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 1.21 (3H, t, J=7.5Hz), 2.63 (2H, q, J=7.5Hz), 7.28 (1H, d, J=8.2Hz), 7.71 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.2Hz), 7.91 (1H, d, J=8.9Hz), 8.38 (1H, dd, J=8.9, 2.7Hz), 8.61 (1H, d, J=2.7Hz)

5 (実施例45) N-[4-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノフェニル)]-2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
(4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノフェニル)アミン (4.47g, 21.5mmol)、DMA (50mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (5.19g, 23.6mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物
10 10 (6.96g, 83%)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz) : δ 1.48 (9H, s), 7.44 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=2.8 Hz), 9.34 (1H, s), 10.58 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 391 M⁺;

15

(実施例46) N-[4-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル]-2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
2-アミノ-4-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-5-メチルチアゾールO.3
20 6.8g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO.407gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O.510gを得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 2.39 (3H, s), 2.52 (3H, s), 7.47 - 7.52 (2H, m), 7.64 - 7.69 (1H, m), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 8.56 (1H, d, J=2.8Hz)

25 (実施例47) N-[(4,5-ジメチル)チアゾール-2-イル]-2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
2-アミノ-4,5-ジメチルチアゾール・塩酸塩O.182g、ピリジン5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO.304gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O.281gを得た。

- 35 -

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 2.08 (3H, s), 2.31 (3H, s), 7.62 (1H, d, J=8.8Hz), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.63 (1H, d, J=2.7Hz)

5 (実施例48) N-(5-プロモチアゾール-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-5-プロモチアゾール・臭化水素酸塩O. 677g、ピリジン5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 680gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 428gを得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 7.00 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=8.8Hz), 8.38 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.68 (1H, d, J=2.7Hz)

(実施例49) N-(4-ピリジル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

15 4-アミノピリジンO. 421g、DMA 10mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド1. 08gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 788gを得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 6.27 (2H, d, J=6.2Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 8.37 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.52 (2H, d, J=6.2Hz), 8.55 (1H, d, J=2.7Hz), 11.10 (1H, s)

20 (実施例50) N-(3-ピリジル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-アミノピリジンO. 321g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 825gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 820gを得た。

25 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 7.38 (1H, dd, J=4.8, 8.3Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, s), 8.28 - 8.31 (2H, m), 8.44 (1H, dd, J=4.8, 1.4Hz), 8.63 (1H, d, J=2.7Hz), 8.68 (1H, d, J=2.5Hz)

(実施例51) N-(6-メチル-ピリジン-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフ

(エニル)カルボキサミド

2-アミノ-6-メチルピリジンO. 314 g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 703 gより、実施例1に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 632 gを得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 2.43 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=7.8Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8Hz), 8.01 (1H, d, J=7.8Hz), 8.31 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.42 (1H, d, J=2.7Hz), 11.21 (1H, s)

(実施例52) N-(5-メチルピリジン-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフ

10 エニル)カルボキサミド

2-アミノ-5-メチルピリジンO. 367 g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 896 gより、実施例1と同様な方法処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1v/v)にて精製し、O. 506 gを得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 2.32 (3H, s), 7.61 (1H, dd, J=8.5, 1.9Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 8.05 (1H, bs), 8.24 (1H, d, J=8.5Hz), 8.28 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.61 (1H, d, J=2.7Hz), 8.76 (1H, s)

(実施例53) N-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-

20 5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(4-ジメチルアミノフェニル)アニリンO. 224 g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 279 gより、実施例1に記載した方法に従い標記目的化合物O. 389 gの結晶を得た。

18 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 2.94 (6H, s), 6.80 (2H, d, J=8.9Hz), 7.52 (2H, d, J=8.9Hz), 7.61 (2H, d, J=8.7Hz), 7.73 (2H, d, J=8.7Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8), 8.35 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.47 (1H, d, J=2.7Hz), 10.72 (1H, s)

(実施例54) N-(アセナフテン-5-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)

カルボキサミド

5-アミノアセナフテンO. 326 g、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 267 gより、実施例2と同様な方法により、標記目的化合物O. 335 gを得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 3.35 - 3.42 (4H, m), 7.34 - 7.37 (2H, m), 7.49 - 7.54 (1H, m), 7.78 - 7.83 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.56 (1H, d, J=2.7Hz), 10.63 (1H, s)

(実施例55) N-(3-キノリニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

10 5-アミノキノリンO. 377 g、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 633 gより、実施例2と同様な方法により、標記目的化合物O. 555 gを得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.62 (1H, d, J=8.0Hz), 7.71 (1H, dd, 6.8, 8.3Hz), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.02 (2H, dd, J=8.8, 8.0Hz), 8.39 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.61 (1H, d, J=2.7Hz), 8.86 (1H, d, J=2.4Hz), 9.00 (1H, d, J=2.4Hz), 11.22 (1H, s)

(実施例56) N-(5-キノリニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

20 5-アミノキノリンO. 326 g、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 547 gより、実施例2と同様な方法により、標記目的化合物O. 704 gを得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.62 (1H, dd, J=8.6, 4.1Hz), 7.81-7.99 (3H, m), 8.38 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.59 (1H, d, J=8.6Hz), 8.67 (1H, d, J=2.6Hz), 8.96 (2H, d, J=4.1Hz), 10.88 (1H, s)

25

(実施例57) N-(8-キノリニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

8-アミノキノリンO. 326 g、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 525 gより、実施例2と同様な方法により、標記目的化合物O. 63

4 g を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.64 - 7.71 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=7.1Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.86 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.46 (1H, d, J=8.3Hz), 8.55 (1H, d, J=2.7Hz), 8.74 (1H, d, J=7.5Hz), 8.93 (1H, d, 4.2Hz), 10.85 (1H, s)

5

(実施例58) N-(4-アミノフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩

実施例45で製造したN-[4-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノフェニル]-

- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (5.60 g, 14.3 mmol)、

10 ジオキサン (65 mL) および4-N塩化水素/ジオキサン溶液 (10 mL) を使用し、実施例8に記載した方法に従い、標記目的化合物 (4.62 g、収率99%) を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz) : δ 7.34 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.91 (1H, s), 10.89 (1H, s);

15

(実施例59) N-(イソキノリン-1-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

1-アミノイソキノリンO. 394 g、DMA 5 mL ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 752 g より、実施例2と同様な方法により、標記目的化合物O.

20 599 g を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.80 (1H, d, J=8.8Hz), 7.89 - 7.97 (2H, m), 8.03 - 8.06 (1H, m), 8.22 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.37 (1H, d, J=5.6Hz), 8.56 - 8.59 (1H, m), 8.64 - 8.65 (1H, m)

25 (実施例60) N-(2-メトキシカルボニルピラジン-3-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-アミノピラジン-2-カルボン酸メチルエステルO. 338 g、DMA 5 mL ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 583 g より、実施例2と同様な方法により、標記目的化合物O. 617 g を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, TMS) : δ (ppm) 4.07 (3H, s), 7.67 (1H, d, J=8.8Hz), 8.30 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.49 (1H, d, J=2.3Hz), 8.53 (1H, d, J=2.7Hz), 8.59 (1H, d, J=2.3Hz), 11.32 (1H, s)

5 (実施例6 1) N-[4-(3-ニトロフェニル)チアゾール-2-イル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(3-ニトロフェニル)チアゾールO. 439 g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 524 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 728 gの結晶を得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.76 (1H, t, d=8.8Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 8.11 (1H, s), 8.20 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 8.39 (2H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.63 (1H, d, J=2.8Hz), 8.76 (1H, t, J=2.8Hz)

15 (実施例6 2) N-(6-クロロピリジン-3-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

5-アミノ-2-クロロピリジンO. 257 g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 554 gの結晶を得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.57 (1H, d, J=8.8Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 8.56 (1H, d, J=2.9Hz), 8.71 (1H, d, J=2.9Hz)

(実施例6 3) N-(4-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

25 2-アミノ-4-メチル-3-ニトロピリジンO. 306 g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 482 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.51 (1H, d, J=5.0Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.26 (1H, d, J=2.8Hz), 8.38 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.56 (1H, d, J=5.0Hz)

(実施例6 4) 2, 5-ビス(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)ピリジン

2, 5-ジアミノピリジン2塩酸塩O. 182 g、トリエチルアミンO. 335 mL、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施
5 例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 254 gの結晶を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.87 (1H, d, J=8.8Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=3.0, 8.8Hz), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.33 (1H, dd, J=3.0, 8.8Hz), 8.36 (1H, dd, J=3.0, 8.8Hz), 8.48 (1H, d, J=3.0Hz), 8.54 (1H, d, J=3.0Hz), 8.71 (1H, s), 10.96 (1H, s), 11.30 (1H, s)

10

(実施例6 5) N-(4-メチルピリミジン-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-メチルピリミジンO. 218 g、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 341 gの結晶を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.10 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J=3.0, 8.8Hz), 8.30 (1H, dd, J=3.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=5.2Hz), 11.39 (1H, s)

(実施例6 6) N-(2-メトキシカルボニルチオフェン-3-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-アミノチオフェン-2-カルボン酸メチルエステルO. 314 g、DMA 5 mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 590 gの結晶を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS): δ (ppm) 7.93 (1H, d, J=8.6Hz), 7.96 - 8.03 (2H, m), 8.39 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 8.56 (1H, d, J=3.0Hz), 10.67 (1H, s)

(実施例6 7) N-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-6-メトキシベンゾチアゾールO. 360 g、DMA 5 mLならびに2-

クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 g より、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 577 g の結晶を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.08 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.65 (1H, d, J=2.8Hz), 7.71 (1H, d, J=8.8Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 8.39 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.64 (1H, d, J=2.8Hz)

5

2. 8Hz)

(実施例6 8) N- (6-クロロベンゾチアゾール-2-イル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

2-アミノ-6-クロロベンゾチアゾールO. 368 g、DMA 5mL ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 g より、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 751 g の結晶を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.52 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.81 (1H, d, J=8.8Hz), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, d, J=2.8Hz), 8.40 (1H, dd, J=3.0, 8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=3.0Hz)

15

(実施例6 9) N- (4-クロロベンゾチアゾール-2-イル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

2-アミノ-4-クロロベンゾチアゾールO. 368 g、DMA 5mL ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 g より、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 464 g の結晶を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.38 (1H, t, J=7.8Hz), 7.59 (1H, d, J=7.8Hz), 7.93 (1H, d, J=8.6Hz), 8.06 (1H, d, J=7.8Hz), 8.40 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 8.67 (1H, d, J=3.0Hz)

(実施例7 0) N- (6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

2-アミノ-6-フルオロベンゾチアゾールO. 336 g、DMA 5mL ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 g より、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 512 g の結晶を得た。

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.31-7.39 (1H, m), 7.80 - 7.88 (1H, m), 7.94 (1H, d)

, $J=8.8\text{Hz}$), 7.96(1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 8.40(1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 8.66(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$)

(実施例7 1) N-(4-エトキシカルボニルピラゾール-3-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-アミノ-4-エトキシカルボニルピラゾールO. 310 g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 579 gの結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS): δ (ppm) 1.29(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.28(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.11(1H, s), 7.92(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.38(1H, dd, $J=2.9, 8.8\text{Hz}$), 8.66(1H, d, $J=2.9\text{Hz}$)

(実施例7 2) N-(5-フェニルピラゾール-3-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-アミノ-5-フェニルピラゾールO. 318 g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 636 gの結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS): δ (ppm) 7.06(1H, s), 7.34 - 7.52(3H, m), 7.87(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.78(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.32(1H, dd, $J=3.0, 8.8\text{Hz}$), 8.41(1H, s), 11.28(1H, s)

(実施例7 3) N-(3, 5-ジメトキシピリミジン-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-3, 5-ジメトキシピリミジンO. 310 g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 498 gの結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS): δ (ppm) 3.58(6H, s), 5.90(1H, s), 7.83(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.26(1H, dd, $J=2.7, 8.8\text{Hz}$), 8.36(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 11.38(1H, s)

(実施例7 4) N-(3, 5-ジメチルピリミジン-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-3, 5-ジメチルピリミジンO. 246 g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 159 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 2.25 (6H, s), 6.86 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=8.8Hz),

5 8.27 - 8.33 (2H, m), 11.28 (1H, s)

(実施例75) N- (5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

2-アミノ-5-クロロベンゾオキサゾールO. 336 g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 583 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.35 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.69 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 8.61 (1H, d, J=2.2Hz)

15 (実施例76) N- (4-メトキシカルボニルチオフェン-3-イル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

3-アミノ-4-メトキシカルボニルチオフェン・塩酸塩O. 386 g、トリエチルアミンO. 335 mL、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 546 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 3.84 (3H, s), 7.92 (1H, d, J=8.7Hz), 8.08 (1H, d, J=2.9Hz), 8.38 (1H, dd, J=2.9, 8.7Hz), 8.44 (1H, d, J=2.9Hz), 8.53 (1H, d, J=2.9Hz), 10.54 (1H, s)

25 (実施例77) N- (5-プロモピリミジン-2-イル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

2-アミノ-5-プロモピリミジンO. 348 g、DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 541 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.84 (1H, d, J=8.8Hz), 8.32 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.9Hz), 8.83 (2H, s), 10.65 (1H, s)

(実施例78) N-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジンO. 287 g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 336 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 2.34 (3H, s), 7.31 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=8.8Hz), 8.31 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 8.39 (1H, d, J=2.9Hz), 10.67 (1H, s)

(実施例79) N-[3-カルボエトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-3-カルボエトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェンO. 451 g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 544 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 1.29 (3H, t, J=7.3Hz), 1.70 - 1.82 (4H, m), 2.63 - 2.80 (4H, m), 4.26 (2H, q, J=7.3Hz), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.40 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 8.56 (1H, d, J=2.2Hz), 10.65 (1H, s)

(実施例80) N-(3-ニトロピリジン-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-3-ニトロピリジンO. 278 g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 405 gの結晶を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.59 (1H, dd, J=4.8, 8.1Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 8.32 (1H, d, J=2.9Hz), 8.39 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 8.51 (1H, d, J=8.1Hz), 8.77 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 11.97 (1H, s)

(実施例 8 1) N-(4, 6-ジクロロピリミジン-5-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

5-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジンO. 326 g, DMA 5mLならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリドO. 528 gより、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物O. 478 gの結晶を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 7.96 (1H, d, J=8.8Hz), 8.35 (1H, d, J=2.9Hz), 8.41 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 8.96 (1H, s), 11.32 (1H, s)

10 (実施例 8 2) N-(1-メチルベンズイミダゾ-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-1-メチルベンズイミダゾール(アルドリッヂ社市販品、O. 294 g、2.0mmol)をDMA(5mL)に溶解し、2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(O. 528 g、2.4mmol)を加えて室温にて2.5時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水(5mL)、水(20mL)を加え、生じた固体をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して粗製の標記目的化合物(O. 438 g)を得た。得られた粗製の目的化合物(O. 438 g)を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、2:1, V/V)を用いて精製し、標記目的化合物(O. 043 g、収率7%)を得た。

20 R_f 0.40(ヘキサン:酢酸エチル、1:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.68 (3H, s), 7.24-7.34 (2H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.25 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.66 (1H, d, J=2.9 Hz);
MS(EI) m/z: 330 M⁺;

25 (実施例 8 3) N-(4, 6-ジクロロピリミジン-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン(アルドリッヂ社市販品、O. 328 g、2.0mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(O. 528 g、2.4mmol)を使用して、実施例1に記載した方法に従い反応を行った。

反応溶液に飽和重曹水（5 mL）、水（20 mL）を加えて生じた固体をろ取りし、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物（O. 363 g、収率52%）を得た。

R_f 0.61 (ヘキサン:酢酸エチル, 1:1, v/v);

5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.71 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.9 Hz), 12.02 (1H, s);

MS (EI) m/z: 347 (M + H)⁺;

(実施例8 4) N-(5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン（アルドリッヂ社市販品、O. 436 g、2.0 mmol）、DMA（5 mL）ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド（O. 660 g、3.0 mmol）を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物（O. 477 g、収率59%）を得た。

15 R_f 0.20 (ヘキサン:酢酸エチル, 2:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.80 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.95 (1H, d, J=2.2 Hz), 12.10 (1H, s);

MS (EI) m/z: 400 M⁺;

20 (実施例8 5) N-(1, 3, 4-チアジアゾ-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール（東京化成市販品、O. 202 g、2.0 mmol）、DMA（5 mL）ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド（O. 528 g、2.4 mmol）を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物

25 (O. 489 g、収率86%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.39 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.65 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.31 (1H, s);

MS (EI) m/z: 284 M⁺;

(実施例 8 6) N- (2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4-アミノ-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール (東京化成市販品、O. 302 g、2. 0 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (O. 5 528 g、2. 4 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (O. 561 g、収率 84%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 7.70 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.33 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.76 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.39 (1H, br);

MS (EI) m/z: 334 M⁺;

(実施例 8 7) N- [4- [4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4- [4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) フェニル] アニリン (Synth. Commun., Vol. 28, 1998, 963) (O. 284 g、1. 0 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (O. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (O. 335 g、収率 72%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.49 (9H, s), 7.52-7.62 (4H, m), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.2 Hz), 9.43 (1H, s), 10.77 (1H, s);

MS (EI) m/z: 467 (M + H)⁺;

(実施例 8 8) N- [4- (4-アミノフェニル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1 塩酸塩

実施例 8 7 で製造した、N- [4- [4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (O. 200 g、O. 427 mmol) を1N 塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液 (2 mL) に懸濁させ、1週間攪拌した。反応液をエチルエーテルで希釈して固体をろ取、1, 4-ジオキサ

ン、エチルエーテルで洗浄した。得られた固体を減圧乾燥して、標記目的化合物 (O. 1 31 g、収率 76%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.32 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 5 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.85 (1H, s);

MS (EI) m/z: 367 (M - HCl)⁺;

(実施例 8 9) N-(6-クロロピリダジン-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

10 3-アミノ-6-クロロピリダジン (ランカスター社市販品、O. 259 g、2. 0 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (O. 5 28 g、2. 4 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (O. 513 g、収率 82%) を得た。

R_f 0.46 (ヘキサン:酢酸エチル, 2:1, v/v);

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.9 Hz), 12.10 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 313 (M + H)⁺;

20 (実施例 9 0) N-[6-(4-フルオロベンジル)ベンゾチアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

6-(4-フルオロベンジル)-2-アミノベンゾチアゾール (Chem. Pharm. Bull., Vol. 40, 1992, 2055) (O. 258 g、1. 0 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (O. 264 g、1.

25 2 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (O. 315 g、収率 36%) を得た。

R_f 0.45 (ヘキサン:酢酸エチル, 2:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 4.07 (2H, s), 7.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.30-7.36 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.39

(1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz), 8.64 (1H, d, $J=2.9$ Hz);

MS (FAB) m/z : 442 ($M + H$)⁺;

(実施例9 1) N-[4-(6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

5 4-(6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ)アニリン (0. 787 g, 2. 0 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 528 g, 2. 4 mmol) を使用して、
10 実施例2に記載した方法に従い、粗製の標記目的化合物 (1. 17 g)を得た。得られた粗製の標記目的化合物 (0. 612 g) をメタノール (5 mL) 中で1. 5時間懸濁した。生じた固体をろ取してメタノールにて洗浄後、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 486 g、收率43%)を得た。

R_f 0.14 (ヘキサン:酢酸エチル, 2:1, v/v);

15 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz, TMS) : δ 1.52 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.71 (d, 1H, $J=16.0$ Hz), 3.10 (d, 1H, $J=16.0$ Hz), 4.03 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 4.14 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.79 (1H, br), 8.26 (1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=2.9$ Hz);

20 MS (FAB) m/z : 567 ($M + H$)⁺;

(実施例9 2) N-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

25 実施例9 1で製造した、N-[4-(6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 342 g, 0. 603 mmol) をメタノール (6 mL) に懸濁させ、25 wt %ナトリウムメトキシド-メタノール溶液を少量加えて21時間攪拌した。反応液に酢酸を加えて、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、次いで、飽和食塩水

で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶剤を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、1：1、V/V）を用いて精製し、減圧乾燥して標記目的化合物（O. 153 g、収率48%）を得た。

R_f 0.48(ヘキサン:酢酸エチル、1:1, v/v);

5 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.40 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.69 (d, 1H, J=16.1 Hz), 3.00 (d, 1H, J=16.1 Hz), 4.09 (d, 1H, J=10.3 Hz), 4.13 (d, 1H, J=10.3 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (1H, br), 8.33 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.57 (1H, s);

10 MS(FAB) m/z: 525 (M + H)⁺;

(実施例93) N-[4-[4-(メタンスルホニルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例88で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(O. 404 g, 1. 0mmol)をDMA(5mL)に溶解し、トリエチルアミン(O. 279mL, 2. 0mmol)、メタンスルホニルクロリド(O. 116mL, 1. 5mmol)を加えて室温にて5時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水(4mL)、水(20mL)、酢酸エチル(20mL)を加え、生じた不溶物をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物(O. 238 g、53%)を得た。

R_f 0.51(メチレンクロリド:メタノール、7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.02 (3H, s), 7.30 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.83 (1H, s), 10.80 (1H, s);

25 MS(FAB) m/z: 446 (M + H)⁺;

(実施例94) N-[4-[4-(4-トルエンスルホニルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例88で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-

5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩 (0. 404 g, 1. 0 mmol) を DMA (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0. 279 mL, 2. 0 mmol)、4-トルエンスルホニルクロリド (0. 286 g, 1. 5 mmol) を加えて室温にて4. 5時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水 (4 mL)、水 (20 mL) を加え、さらに酢酸エチル (20 mL) を加え分液した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 365 g, 70%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.34 (3H, s), 7.17 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.34 (1H, s), 10.77 (1H, s);
MS (FAB) m/z: 522 (M + H)⁺;

(実施例95) N-[4-[(ピリミジン-2-イル)アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

スルファジアジン (アルドリッヂ社市販品、0. 250 g, 1. 0 mmol)、DMA (9 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 264 g, 1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 208 g、収率48%) を得た。

20 R_f 0.07 (ヘキサン:酢酸エチル, 1:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.06 (1H, t, J=5.1 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 8.51 (2H, d, J=5.1 Hz), 8.52 (1H, m), 11.09 (1H, br), 11.76 (1H, br);

MS (FAB) m/z: 434 (M + H)⁺;

25

(実施例96) N-[4-(チアゾール-2-イル)アミノスルホニル]フェニル-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-[(チアゾール-2-イル)アミノスルホニル]ファニルアミン (メルク社市販品、0. 510 g, 2. 0 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安

息香酸クロリド (0. 528 g、2. 4 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 843 g、収率97%) を得た。

R_f 0.58(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 6.84 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.26 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.84 (4H, m), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.9 Hz), 11.04 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 439 (M + H)⁺;

(実施例97) N-[4-(4, 5-ジメチルオキサゾル-2-イル)アミノスルホニル]フェニル- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-[4-(4, 5-ジメチルオキサゾル-2-イル)アミノスルホニル]アニリン (シグマ社市販品、0. 534 g、2. 0 mmol)、DMA (5mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 528 g、2. 4 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 763 g、収率85%) を得た。

R_f 0.68(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.95 (3H, s), 2.06 (3H, s), 7.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.9 Hz), 11.02 (1H, s), 11.78 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 451 (M + H)⁺;

20

(実施例98) N-[4-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)アミノスルホニル]フェニル- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

スルフィソミジン (和光純葉社市販品、0. 278 g、1. 0 mmol)、DMA (2. 5mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 054 g、収率12%) を得た。

R_f 0.55(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 7.82-7.94 (6H, m), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.9 Hz), 11.03 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 462 (M + H)⁺;

(実施例 99) N-[[(5-メチル-1-ソキサゾール-3-イル)アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

5 スルファメトキサゾール(東京化成社市販品、0.253g、1.0mmol)、DMA(2.5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.264g、1.2mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.325g、収率74%)を得た。

R_f 0.70(メチレンクロリド:メタノール、7:1, v/v);

10 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.30 (3H, s), 6.16 (1H, s), 7.85-7.92 (5H, m), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.9 Hz), 11.14 (1H, s), 11.40 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 437 (M + H)⁺;

15 (実施例100) N-[4-[(ピリジン-2-イル)アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

スルフィソミジン(東京化成社市販品、0.278g、1.0mmol)、DMA(2.5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.264g、1.2mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.408g、収率94%)を得た。

R_f 0.57(メチレンクロリド:メタノール、7:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 6.88 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.72 (1H, ddd, J=1.5, 8.8, 8.8 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.9 Hz), 11.03 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 433 (M + H)⁺;

(実施例101) N-[4-[(5-メチル-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

スルファメチゾール（東京化成市販品、0. 270 g、1. 0mmol）、DMA（2.5 mL）ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド（0. 264 g、1. 2mmol）を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物（0. 060 g、収率13%）を得た。

5 R_f 0.47(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.46(3H, s), 7.81(2H, d, J=8.8 Hz), 7.86(2H, d, J=8.8 Hz), 7.91(1H, d, J=8.8 Hz), 8.36(1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.51(1H, d, J=2.9 Hz), 11.07(1H, s);
MS(FAB) m/z: 454 (M + H)⁺;

10 (実施例102) N-[4-[(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
スルファクロロピリダジン（シグマ社市販品、0. 284 g、1. 0mmol）、DMA（2. 5 mL）ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド（0. 264 g、1. 2mmol）を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物（0. 454 g、収率97%）を得た。

15 R_f 0.54(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.77-7.97(7H, m, J=8.8 Hz), 8.36(1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.51(1H, d, J=2.9 Hz), 11.11(1H, s);
20 MS(FAB) m/z: 468 (M + H)⁺;

(実施例103) N-[4-[(1H-インダゾール-6-イル)アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
4-[(6-インダゾイル)アミノスルホニル]アニリン（アルドリッジ社市販品、0. 288 g、1. 0mmol）、DMA（2. 5 mL）ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド（0. 264 g、1. 2mmol）を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物（0. 454 g、収率97%）を得た。

25 R_f 0.71(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 6.90(1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.27(1H, d, J=2.2 Hz),

- 55 -

7.61 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.34 (1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 10.38 (1H, s), 11.05 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 472 ($M + H$)⁺;

5

(実施例 104) N-[4-[(3, 4-ジメチルイソキサゾール-6-イル) アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

スルファイソキサゾール (シグマ社市販品、0. 267 g、1. 0 mmol)、DMA (2. 5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 364 g、収率 81%) を得た。

R_f 0.41 (メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.68 (3H, s), 2.10 (3H, s), 7.79 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.36 (1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 11.15 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 451 ($M + H$)⁺;

(実施例 105) N-[4-[(5-メトキシピリミジン-2-イル) アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

スルファメテール (シグマ社市販品、0. 280 g、1. 0 mmol)、DMA (2. 5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 264 g、1. 2 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 377 g、収率 97%) を得た。

R_f 0.71 (メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.80 (3H, s), 7.87 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.30 (2H, s), 8.36 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 11.09 (1H, s), 11.46 (1H, br);

MS (FAB) m/z : 464 ($M + H$)⁺;

(実施例 106) N-[4-(アミジノアミノスルホニル) フェニル]-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

スルファグアニジン(シグマ社市販品、0. 214 g、1. 0 mmol)、DMA(2. 5 mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0. 242 g、1. 1 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0. 280 g、収率70%)を得た。

R_f 0.24(メチレンクロリド:メタノール、7:1, v/v);
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 6.70 (4H, br), 7.77 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.81 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.36 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.98 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 398 (M + H)⁺;

(実施例 107) N-[4-(ブチルアミノカルボニルアミノスルホニル) フェニル]-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

1-ブチル-3-スルファニルイルウレア(アルドリッヂ社市販品、0. 271 g、1. 0 mmol)、DMA(2. 5 mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0. 264 g、1. 2 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0. 346 g、収率76%)を得た。

R_f 0.24(メチレンクロリド:メタノール、7:1, v/v);
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 0.82 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.18 (1H, m), 1.31 (1H, m), 2.94 (1H, m), 6.44 (1H, m), 7.90-7.93 (5H, m), 8.36 (1H, dd, $J=2.8, 8.8$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 10.48 (1H, br), 11.12 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 455 (M + H)⁺;

(実施例 108) N-[4-[2-フェニル-(2H)-ピラゾール-3-イル]アミノスルホニル]フェニル]-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

スルファフェナゾール(シグマ社市販品、0. 314 g、1. 0 mmol)、DMA(2. 5 mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0. 264 g、1. 2 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0. 428 g、収率70%)を得た。

率86%)を得た。

R_f 0.63(メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 5.89 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.40 (1H, m), 7.48 (4H, m),
7.59 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.93 (1H,
5 d, J=8.8 Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.56 (1H, d, J=2.9 Hz), 11.13 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 498 (M + H)⁺;

(実施例109) N-(4-フェニル-5-テトラデシルチアゾール-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

10 2-アミノ-4-フェニル-5-テトラデシルチアゾール(アルドリッヂ社市販品、0.373 g、1.0mmol)、DMA(2.5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.264 g、1.2mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.311 g、収率56%)を得た。

R_f 0.59(ヘキサン:酢酸エチル, 3:1, v/v);
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.10-1.47 (10H, m), 1.71 (2H,
m), 2.85 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.16-7.28 (5H, m), 7.33 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.05 (1H, dd,
J=2.7, 8.6 Hz), 8.07 (1H, d, J=2.7 Hz);
MS(FAB) m/z: 566 (M + H)⁺;

20 (実施例110) N-(5-フェニル-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4-チアジアゾール・硫酸塩(アルドリッヂ社市販品、0.177 g、1.0mmol)、DMA(2.5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.264 g、1.2mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.141 g、収率39%)を得た。

R_f 0.59(ヘキサン:酢酸エチル, 3:1, v/v);
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.56 (3H, m), 7.93 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.01 (2H, m),
8.40 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=2.9 Hz);
MS(EI) m/z: 360 M⁺;

(実施例111) N-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-
(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-アミノ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)チアゾール(メイブリッジ社市販品、
5 0.212g、1.0mmol)、DMA(2.5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.264g、1.2mmol)を使用して、実施例2に記載した
方法に従い、標記目的化合物(0.361g、収率91%)を得た。

R_f 0.43(ヘキサン:酢酸エチル、3:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.52 (1H, ddd, J=2.2, 8.8, 8.8 Hz), 7.79 (1H, m),
10 7.88 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, ddd, J=2.2, 2.2, 8.8 Hz), 8.38 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz);

MS(EI) m/z: 395 M⁺;

(実施例112) N-[3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニル]-
(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(3-アミノフェニル)-2-メチルピリミジン(メイブリッジ社市販品、0.185g、1.0mmol)、DMA(2.5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.264g、1.2mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.198g、収率52%)を得た。

20 R_f 0.06(ヘキサン:酢酸エチル、3:1, v/v);

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.69 (3H, s), 7.57 (1H, dd, J=8.1, 8.1 Hz), 7.84 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.90-7.96 (3H, m), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.54 (1H, m), 8.78 (1H, d, J=5.9 Hz), 10.94 (1H, s);

MS(EI) m/z: 368 M⁺;

25 (実施例113) N-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]-
(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

N-(4-アミノフェニル)モルホリン(メイブリッジ社市販品、0.179g、1.0mmol)、DMA(2.5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド

(O. 264 g、1. 2mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (O. 288 g、収率80%) を得た。

15 R_f 0.06(ヘキサン:酢酸エチル, 3:1, v/v);
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.08 (4H, t, J =4.8 Hz), 3.74 (4H, t, J =4.8 Hz), 6.96 (2H, d, J =8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J =8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J =2.9, 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J =2.9 Hz), 10.49 (1H, s);
MS (EI) m/z: 361 M⁺;

10 (実施例114) N—[4—(ピペリジン-1-イル)フェニル]—(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

15 N—(4-アミノフェニル)ピペリジン(メイブリッジ社市販品、O. 176 g、1. 0mmol)、DMA(2. 5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(O. 264 g、1. 2mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (O. 249 g、収率69%) を得た。

20 R_f 0.06(ヘキサン:酢酸エチル, 3:1, v/v);
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.55 (2H, m), 1.62 (4H, m), 3.10 (4H, t, J =5.6 Hz), 6.94 (2H, d, J =9.1 Hz), 7.54 (2H, d, J =9.1 Hz), 7.88 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.33 (1H, dd, J =2.8, 8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J =2.8 Hz), 10.42 (1H, s);
MS (EI) m/z: 359 M⁺;

25 (実施例115) N—(4-エチルアミノフェニル)—(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド1塩酸塩

実施例58で製造したN—(4-アミノフェニル)—(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(O. 583 g、2. 0mmol)をメタノール(10mL)に懸濁させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(251mg、4. 0mmol)およびアセトアルデヒド(O. 224mL、4. 0mmol)を加えて0度にて30分攪拌した。反応溶液に水(20mL)、飽和重曹水(1mL)を加え、生じた不溶物をろ取し、水で洗浄後、酢酸エチルに溶解させた。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 3:1-1:

1, V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (0. 263 g、收率 41%) を得た。

R_f 0.38 (ヘキサン:酢酸エチル, 1:1, v/v);

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 1.27 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.17 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, br),

8.24 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 8.60 (1H, d, J=2.2 Hz);

MS (FAB) m/z: 319 M⁺;

(実施例 116) N—[4—(4—トルエンスルホニルアミノ) フェニル]—(2—クロロ—5—ニトロフェニル) カルボキサミド

10 実施例 58 で製造した N—(4—アミノフェニル) —(2—クロロ—5—ニトロフェニル) カルボキサミド・1 塩酸塩 (0. 291 g、1. 0 mmol)、DMA (5 mL)、トリエチルアミン (0. 209 mL, 1. 5 mmol)、4—トルエンスルホニルクロリド (0. 286 g、1. 5 mmol) を使用して、実施例 36 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 249 g、收率 29%) を得た。

15 R_f 0.64 (メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.35 (3H, s), 7.08 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.14 (1H, s), 10.63 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 446 (M + H)⁺;

20

(実施例 117) N—(4—アセチルアミノフェニル) —(2—クロロ—5—ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 58 で製造した N—(4—アミノフェニル) —(2—クロロ—5—ニトロフェニル) カルボキサミド・1 塩酸塩 (0. 291 g、1. 0 mmol)、DMA (3 mL)、

25 アセチルクロリド (0. 078 mL, 1. 1 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 255 g、收率 76%) を得た。

R_f 0.54 (メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.04 (3H, s), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.33 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=2.9

Hz), 9.95 (1H, s), 10.63 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 334 (M + H)⁺;

(実施例 118) N- [4- (4-アセチルアミノフェニル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

5 実施例 88 で製造した N- [4- (4-アミノフェニル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1 塩酸塩 (0. 303 g, 0. 75 mmol) 、 DMA (4 mL) 、トリエチルアミン (0. 627 mL, 4. 5 mmol) 、アセチルクロリド (0. 117 mL, 1. 65 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従 10 い、標記目的化合物 (0. 263 g、收率 86%) を得た。

R_f 0.56 (メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.07 (3H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.02 (1H, s), 10.78 (1H, s);

15 MS (FAB) m/z: 410 (M + H)⁺;

(実施例 119) N- (4-ベンゾイルアミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 58 で製造した N- (4-アミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1 塩酸塩 (0. 291 g, 1. 0 mmol) 、 DMA (3 mL) 、ベンゾイルクロリド (0. 128 mL, 1. 1 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 317 g、收率 80%) を得た。

R_f 0.67 (メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.50-7.63 (3H, m), 7.69 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.28 (1H, s), 10.70 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 396 (M + H)⁺;

(実施例 120) N- [4- (4-ベンゾイルアミノフェニル) フェニル] - (2-クロ

ロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例88で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(0.303g、0.75mmol)、DMA(3mL)、トリエチルアミン(0.314mL、2.25mmol)、ベンゾイ

5 ルクロリド(0.096mL、0.83mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.312g、収率88%)を得た。

R_f 0.73(メチレンクロリド:メタノール、7:1, v/v);
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.52-7.62 (3H, m), 7.69 (4H, m), 7.80 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (3H, m), 7.98 (2H, m), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.35 (1H, s), 10.80 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 472 (M + H)⁺;

(実施例121) N-[4-(4-メチルベンゾイル)アミノフェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

15 実施例115で製造したN-(4-アミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(0.291g、1.0mmol)、DMA(3mL)、4-メチルベンゾイルクロリド(0.145mL、1.1mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.302g、収率74%)を得た。

R_f 0.55(メチレンクロリド:メタノール、7:1, v/v);
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.40 (3H, s), 7.34 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.19 (1H, s), 10.69 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 410 (M + H)⁺;

25 (実施例122) N-[4-(4-メチルベンゾイルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例88で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩(0.303g、0.75mmol)、DMA(3mL)、トリエチルアミン(0.314mL、2.25mmol)、4-メチ

ルベンゾイルクロリド (0. 109 mL, 0. 83 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 309 g、収率85%) を得た。

15 R_f 0.72 (メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 2.40 (3H, s), 7.35 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.87-7.93 (5H, m), 8.36 (1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 10.25 (1H, s), 10.79 (1H, s);
MS (FAB) m/z: 468 (M + H)⁺;

10 (実施例123) N- [4- (ピリジン-3-イルカルボニルアミノ) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例58で製造したN- (4-アミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1塩酸塩 (0. 291 g、1. 0 mmol)、DMA (3 mL)、ニコチノイルクロリド・塩酸塩 (0. 336 g、1. 9 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 149 g、収率38%) を得た。

15 R_f 0.29 (メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 7.58 (1H, dd, $J=2.9, 8.0$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.31 (1H, ddd, $J=1.5, 2.2, 8.0$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz), 8.48 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.77 (1H, dd, $J=1.5, 5.1$ Hz), 9.12 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.48 (1H, s), 10.73 (1H, s);
20 MS (EI) m/z: 396 M⁺;

(実施例124) N- [4- [4- (ピリジン-3-イルカルボニルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例88で製造したN- [4- (4-アミノフェニル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1塩酸塩 (0. 303 g、0. 75 mmol)、DMA (3 mL)、トリエチルアミン (0. 314 mL, 2. 25 mmol)、ニコチノイルクロリド・塩酸塩 (0. 294 g、1. 65 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 263 g、収率74%) を得た。

R_f 0.55 (メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

-64-

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.59 (1H, dd, J=2.9, 7.3 Hz), 7.70-7.74 (4H, m), 7.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.32 (1H, ddd, J= 2.2, 2.2, 8.1 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.78 (1H, m), 9.14 (1H, d, J=1.5 Hz), 10.54 (1H, s), 10.81 (1H, s);

5 MS (EI) m/z: 472 (M + H)⁺;

(実施例125) N-[4-(ピリジン-4-イルカルボニルアミノ)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

10 実施例58で製造したN-(4-アミノフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩 (0.291g, 1.0mmol)、DMA (3mL)、イソニコチノイルクロリド・塩酸塩 (0.356g, 2.0mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.216g、収率59%)を得た。

R_f 0.48 (メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.79 (1H, d, J=5.9 Hz), 10.55 (1H, s), 10.74 (1H, s);

MS (EI) m/z: 396 M⁺;

(実施例126) N-[4-[4-(ピリジン-4-イルカルボニルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

20 実施例88で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-4-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩 (0.303g, 0.75mmol)、DMA (3mL)、トリエチルアミン (0.314mL, 2.25mmol)、イソニコチノイルクロリド・塩酸塩 (0.267g, 1.5mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.256g、収率72%)を得た。

R_f 0.53 (メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

25 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.70-7.74 (4H, m), 7.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.87-7.93 (5H, m), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.81 (2H, d, J=6.6 Hz), 10.60 (1H, s), 10.81 (1H, s);

MS (EI) m/z: 472 M⁺;

(実施例 127) N-(4-ベンゼンスルホニルアミノフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

5 実施例 58 で製造した N-(4-アミノフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1 塩酸塩 (0.291 g, 1.0 mmol)、DMA (3 mL)、トリエチルアミン (0.279 mL, 2.0 mmol)、ベンゼンスルホニルクロリド (0.153 mL, 1.2 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.139 g、収率 32%) を得た。

10 R_f 0.68 (メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.09 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53-7.62 (5H, m), 7.75 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.21 (1H, s), 10.64 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 432 (M + H)⁺;

15

(実施例 128) N-[4-(ベンゼンスルホニルアミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例 88 で製造した N-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1 塩酸塩 (0.303 g, 0.75 mmol)、

20 DMA (3 mL)、トリエチルアミン (0.209 mL, 1.5 mmol)、ベンゼンスルホニルクロリド (0.119 mL, 0.9 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.308 g、収率 75%) を得た。

R_f 0.70 (メチレンクロリド:メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.18 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53-7.95 (12H, m), 7.89 (1H,

25 d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.40 (1H, br), 10.76 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 508 (M + H)⁺;

(実施例 129) N-(4-エタンスルホニルアミノフェニル)- (2-クロロ-5-ニ

トロフェニル) カルボキサミド

実施例 5 8 で製造した N- (4-アミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1 塩酸塩 (0. 291 g, 1. 0 mmol) をピリジン (3 mL) に溶解し、エタンスルホニルクロリド (0. 153 mL, 1. 2 mmol) を加えて室温 5 にて 6 時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水 (3 mL)、水 (20 mL)、酢酸エチル (1 mL) を加え、生じた不溶物をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 254 g、収率 66%) を得た。

R_f 0.34 (メチレンクロリド:メタノール, 20:1, v/v);

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 1.20 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.06 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 7.23 10 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.34 (1H, dd, $J=2.9$, 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 9.73 (1H, s), 10.69 (1H, s);
MS (FAB) m/z : 384 ($M + H$)⁺;

(実施例 130) N- [4- (4-エタンスルホニルアミノフェニル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 8 8 で製造した N- [4- (4-アミノフェニル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1 塩酸塩 (0. 303 g, 0. 75 mmol)、DMA (3 mL)、エタンスルホニルクロリド (0. 085 mL, 0. 90 mmol) を使用して、実施例 5 0 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 267 g、収率 77%) 20 を得た。

R_f 0.32 (メチレンクロリド:メタノール, 20:1, v/v);

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 1.21 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.12 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J=2.9$, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 25 9.88 (1H, s), 10.80 (1H, s);
MS (FAB) m/z : 460 ($M + H$)⁺;

(実施例 131) N- [4- (ジエチルアミノ) -2-メチルフェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

2-アミノ-5-(ジエチルアミノ)トルエン・塩酸塩(東京化成市販品、O. 429 g、2.0 mmol)、DMA(5mL)、トリエチルアミン(0.335mL、2.4 mmol)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(O. 528 g、2.4 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(O. 431 g、5 収率60%)を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.09 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.22 (3H, s), 3.33 (4H, m), 6.53 (2H, m), 7.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.39 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.86 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 361 M⁺;

10

(実施例132) N-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(Tetrahedron Lett., vol. 41, 2000, 385) (5.0 15 8 g、18.3 mmol)、DMA(50mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(4.84 g、22.0 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(7.62 g、収率90%)を得た。

R_f 0.56(ヘキサン:酢酸エチル、1:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 1.49 (9H, s), 3.13 (4H, t, J=5.1 Hz), 3.59 (4H, t, J=5.1 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (1H, br), 8.24 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.9 Hz);

MS(FAB) m/z: 460 M⁺;

(実施例133) N-[4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例132で製造した、N-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(6.1 5 g、13.3 mmol)を2N塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液(40mL)に懸濁させ、20時間攪拌した。反応液をエチルエーテルで希釈して不溶物をろ取、1, 4-ジ

オキサン、エチルエーテルで洗浄した。得られた固体を減圧乾燥して、標記目的化合物（5. 17 g、収率90%）を得た。

1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.23 (4H, m), 3.37 (4H, m), 7.04 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.33 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.40 (1H, m), 10.62 (1H, s);
MS(FAB) m/z: 361 (M + H)⁺;

(実施例134) N-[4-(4-アセトキシフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

10 (134a) 4-(4-アセトキシフェニル)アニリン
4-(4-アセトキシフェニル)ニトロベンゼン (J. Am. Chem. Soc., 66, 1944, 1245) (0.860 g, 3.34 mmol) をエタノール (9mL) に溶解し、5%パラジウム-カーボン触媒 (0.18 g) を加えて室温で2時間攪拌した。触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー-(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1, v/v) を用いて精製し、標記目的化合物 (0.699 g、収率92%)を得た。

R_f 0.11(ヘキサン:酢酸エチル, 3:1, v/v);
1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.32 (3H, s), 3.73 (2H, br), 6.75 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.7 Hz);
20 (134b) N-[4-(4-アセトキシフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
実施例134aで製造した4-(4-アセトキシフェニル)アニリン (0.694 g, 3.05 mmol)、DMA (7mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.873 g, 3.97 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (1.03 g、収率82%)を得た。

R_f 0.16(ヘキサン:酢酸エチル, 2:1, v/v);
1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.30 (3H, s), 7.22 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.82 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 411 ($M + H$)⁺;

(実施例 135) N - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) フェニル] - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) カルボキサミド

5 実施例 134 で製造した N - [4 - (4 - アセトキシフェニル) フェニル] - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 882 g, 2. 14 mmol) をメタノール溶液 (18 mL) に懸濁させ、25 wt % ナトリウムメトキシド - メタノール溶液を少量加えて 22 時間攪拌した。反応溶液に酢酸を加えて pH を 4 にして、不溶物をろ取した。得られた固体をメタノールで洗浄し、減圧乾燥して粗製の標記目的化合物 (0. 7 10 28 g) を得た。得られた粗製の標記目的化合物 (0. 728 g) をエタノールに加熱溶解し、3 日間静置した。生じた固体をろ別し、ろ液の溶媒を留去、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 269 g、収率 34 %) を得た。

R_f 0.09 (ヘキサン : 酢酸エチル, 1:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 6.85 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz), 8.48 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 9.53 (1H, s), 10.75 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 369 ($M + H$)⁺;

(実施例 136) N - (4 - メタンスルホニルアミノフェニル) - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 58 で製造した N - (4 - アミノフェニル) - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) カルボキサミド・1 塩酸塩 (0. 291 g, 1. 0 mmol) を DMA (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0. 209 mL, 1. 5 mmol)、メタンスルホニルクロリド (0. 116 mL, 1. 5 mmol) を加えて室温にて 20 時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水 (1. 5 mL)、水 (15 mL) を加え、生じた不溶物をろ取した。得られた固体を水およびジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 2 10 g, 57 %) を得た。

R_f 0.64 (メチレンクロリド : メタノール, 7:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.97 (3H, s), 7.23 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.67 (2H, d,

$J=8.8$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.34 (1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 9.65 (1H, s), 10.71 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 370 (M + H)⁺;

5 (実施例137) N- (4-n-ヘキシルアミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例58で製造したN- (4-アミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1塩酸塩 (0. 583 g, 2. 0 mmol)、メタノール (10 mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (138 mg, 1. 1 mmol) およびn-ヘキサ

10 ナール (0. 288 mL, 2. 4 mmol) を使用して、実施例115に記載した方法に従い、高極性化合物として標記目的化合物 (0. 247 g、収率33%)を得た。

R_f 0.56 (ヘキサン:酢酸エチル, 1:1, v/v);

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.30-1.65 (8H, m), 3.12 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 6.62 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=8.8$ Hz),

15 7.66 (1H, br), 8.24 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 8.60 (1H, d, $J=2.2$ Hz);

MS (FAB) m/z: 375 M⁺;

(実施例138) N- [4- (N、N-ジ-n-ヘキシルアミノ) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

20 実施例137において、低極性化合物として標記目的化合物 (0. 162 g、収率18%)を得た。

R_f 0.79 (ヘキサン:酢酸エチル, 1:1, v/v);

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 0.90 (6H, m), 1.26-1.38 (12H, m), 1.52-1.62 (4H, m), 3.26 (4H, t, $J=7.3$ Hz), 6.63 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.62 (1H, br), 7.63 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz), 8.60 (1H, d, $J=2.9$ Hz);

(実施例139) N- [4- (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) チアゾール-2-イル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

(139a) 2-アミノ-5- (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェ

ニル) チアゾール

1 - (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) -2-プロモエタ
ン-1-オン (9. 81 g, 30 mmol) をアセトン 50 mL に溶解した中に、チオウ
レア (4. 56 g, 60 mmol) を加え、一晩攪拌した。反応液を濃縮後、飽和重曹水
5 およびヘキサンを加え攪拌、析出した固体を濾取、水洗後乾燥し、標記目的化合物 (8.
92 g、粗収率 98%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.40 (9H, s), 6.71 (1H, s), 6.96 (2H, s), 6.97
(1H, s), 7.52 (2H, s);

10 (139b) N- [4 - (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) -チ
アゾール-2-イル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 139a で製造した 2-アミノ-5- (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-
ヒドロキシフェニル) チアゾール (0. 32 g, 1. 03 mmol)、DMA (5 mL)
ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 25 g, 1. 13 mmol) を
使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 446 g、収率 88%)
15 を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.42 (9H, s), 7.11 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.65 (1H,
s), 7.90 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.8);

(実施例 140) N- (ピラジン-2-イル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カル

20 ボキサミド

2-アミノピラジン (0. 297 g, 3. 13 mmol)、DMA (5 mL) ならびに
2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 833 g, 3. 79 mmol) を使用し
て、実施例 1 に記載した方法に従い反応を行った。反応液に飽和重曹水 (10 mL)、水
(10 mL) ならびに酢酸エチル (20 mL) を加えて分液した。得られた有機層を分離
25 し、飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を
留去して、粗製の標記目的化合物を得た。得られた粗製の目的化合物を、シリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (メチレンクロリド : 酢酸エチル, 1 : 5 V/V) を用いて精製
し、標記目的化合物 (0. 27 mg) を得た。これをジイソプロピルエーテル中で固化
し、濾取乾燥し、標記目的化合物 (0. 18 g、収率 21%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 7.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31-8.35 (2H, m), 8.47 (1H, d, J=2.5 Hz) δ 8.62 (1H, bs), δ 8.68 (1H, d, J=2.7 Hz), δ 9.68 (1H, bs);

(実施例141) N-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド

2-アミノ-6-メチルベンゾチアゾール (0.30 g, 1.80 mmol)、DMA (5mL) に溶解し、そこにDPPA (0.44 mL, 2.0 mmol)、トリエチルアミン (0.28 mL, 2.0 mmol) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸 (0.37 g, 1.82 mmol) を加え、一晩室温で攪拌した。実施例62と同様に処理して粗製の標記目的化合物を得た。得られた粗製の目的化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル, 5:1 V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (0.19 mg) を得た。これをジイソプロピルエーテル中で固化させ、濾取乾燥し、標記目的化合物 (0.14 g、収率21%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.44 (3H, s), δ 7.30 (1H, d, J=8.3 Hz), δ 7.69 (1H, d, J=8.3 Hz), δ 7.84 (1H, s), δ 7.92 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.39 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.8 Hz);

(実施例142) N-[3-(4-トリルアミノスルホニル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド

3-(4-トリルアミノスルホニル)アニリン (0.40 g, 1.52 mmol)、DMA (5mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.39 g) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.65 g、収率96%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 2.78 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.43-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, s), 8.02-8.05 (1H, m), 8.26-8.30 (2H, m), 8.58 (1H, d, J=2.7 Hz);

(実施例143) 3-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)安息香酸メチルエス

テル

5 N- [3- (メトキシカルボニル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド-3-アミノ安息香酸メチルエステル (5. 3 g, 3.5 mmol) 、 DMA (50 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (8. 49 g) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (10. 89 g、収率93%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 3.94 (3H, s), 7.51 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.15 (1H, bs), 8.29 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.7 Hz);

10 (実施例144) N- [4- (4-トリルアミノスルホニル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4- (4-トリルアミノスルホニル) アニリン (0. 263 g, 1. 00 mmol) 、 DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 243 g) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 375 g、収率84%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 2.29 (3H, s), 6.36 (1H, s), 6.96 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.67-7.70 (5H, m), 8.09 (1H, m), 8.30 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.7 Hz);

20 (実施例145) 3- (2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ) 安息香酸

実施例143で製造した3- (2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ) 安息香酸メチルエステル (10. 32 g, 30. 8 mmol) を、ジオキサン (100 mL) に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (46 mL) を加え24時間攪拌した。反応液を濃縮後、氷水冷却下、1N塩酸水 (50 mL) を攪拌下にて滴加した。析出した結晶を濾取、水洗後乾燥し、標記目的化合物 (9. 72 g、収率98%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.51 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.71-7.74 (1H, m), 7.89-7.92 (2H, m), 8.33-8.42 (2H, m), 8.52 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.90 (1H, s);

(実施例146) N- (ピリジン-4-イル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カ

ルボキサミド 塩酸塩

4-アミノピリジン (0. 421 g)、DMA (10 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (1. 08 g) より、実施例1に記載した方法に従い、0. 788 gの(ピリジン-4-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミドを得た。得られた(ピリジン-4-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 657 g、2. 37 mmol)を、ジオキサン (10 mL)に溶解し、そこに4N-塩化水素/ジオキサン溶液を滴加した。1時間後、エーテル (10 mL)を加え、析出した結晶を濾取、乾燥し、標記目的化合物 (0. 73 g、収率98%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.96 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.20 (2H, d, J=7.0 Hz), 8.42 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.80 (2H, d, J=7.0 Hz), 12.25 (1H, s);

(実施例147) N-[4-(ピリジン-2-イル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 塩酸塩

15 4-[(ピリジン-2-イル) フェニル] アニリン・塩酸塩 0. 320 g、ピリジン 5 mL および2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド 0. 347 g より、実施例68に記載した方法に従いN-[4-(ピリジン-2-イル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 388 g)の結晶を得た。得られたN-[4-(ピリジン-2-イル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 522 g、1. 474 mmol)、ジオキサン (10 mL)、および4N-塩化水素/ジオキサン (0. 46 mL) より、実施例68と同様な方法で標記目的化合物 (0. 57 g、収率99%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.6-7.73 (1H, m), 7.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.8), 8.16 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.23-8.26 (1H, m), 8.30-8.34 (1H, m), 8.37 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.8 Hz) 8.77-8.79 (1H, m), 11.09 (1H, s);

(実施例148) N-[4-(ピリジン-3-イルアミノカルボニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

(148a) N-(4-エトキシカルボニルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェ

ニル) カルボキサミド

4-アミノ安息香酸エチルエステル (9. 88 g)、DMA (50 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (14. 47 g) より、実施例2に記載した方法に従い標記目的化合物 20. 33 g の結晶を得た。

5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1. 33 (1H, t, J=7. 1Hz)、 4. 31 (2H, q, J=7. 1Hz)、 7. 85 (2H, d, J=8. 7Hz)、 7. 91 (1H, d, J=8. 8Hz)、 7. 99 (2H, d, 8. 7Hz)、 8. 36 (1H, dd, J=8. 9, 2. 8Hz)、 8. 53 (1H, d, J=2. 8Hz)、 11. 05 (1H, s)

10 (148b) 4- [(2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボニルアミノ] 安息香酸
実施例148aで合成した N- (4-エトキシカルボニルフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (19. 55 g) をジオキサン (100 mL) に溶解した中に、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (84 mL) を加え3日間室温で放置した。反応液を減圧下濃縮した後、水 (300 mL) を加え、氷水冷却下、1N-塩酸水 (90 mL) を滴加攪拌した。生成した結晶を濾取乾燥し、目的化合物 (17. 59 g) を得た。
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7. 82 (2H, d, J=8. 7Hz)、 7. 91 (1H, d, J=8. 8Hz)、 7. 97 (2H, d, 8. 7Hz)、 8. 36 (1H, dd, J=8. 8 および 2. 8Hz)、 8. 52 (1H, d, J=2. 8Hz)、 11. 01 (1H, s)

15 (148c) N- [4- (ピリジン-3-イルアミノカルボニル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド
実施例148bで得られた 4- [(2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボニルアミノ] 安息香酸 (0. 523 g, 1. 63 mmol) をDMF (10 mL) に溶解し、WSC (0. 39 g) ならびに3-アミノピリジン (0. 15 g) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (30 mL) ならびに酢酸エチル (50 mL) を加えて分液した。得られた有機層を分離し、飽和食塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、粗製の標記目的化合物を得た。得られた粗製の目的化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化、エチレン:メタノール, 20:1 V/V) を用いて精製した後、酢酸エチルで固化させ、濾取乾燥し、標記目的化合物

(0. 30 g、収率46%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.40 (1H, dd, J=4.7, 8.3 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.04 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.18-8.22 (1H, m), 8.32 (1H, dd, J=4.7, 1.4 Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.54 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.94 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.39 (1H, s), 11.02 (1H, s);

(実施例149) N-[2-(4-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾチアゾール-6-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

(149a) 2-(4-メチルベンゾイルアミノ)-6-ニトロベンゾチアゾール
10 2-アミノ-6-ニトロベンゾチアゾール (6. 44 g, 33 mmol)、DMA (4.5 mL)、ならびに4-メチル安息香酸クロリド (4. 80 mL)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (9. 88 g、収率96%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.41 (3H, s), 7.39 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.08 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.25 (1H, bs), 8.30 (1H, dd, J=2.4, 8.9 Hz), 9.06 (1H, d, J=2.4 Hz);

(149b) 6-アミノ-2-(4-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾチアゾール
実施例149aで製造した2-(4-メチルベンゾイルアミノ)-6-ニトロベンゾチアゾール (3. 20 g, 10. 2 mmol)をTHF (150 mL)に溶解し、そこに塩化ニッケル (II) 六水和物 (4. 85 g)ならびに水素化ホウ素ナトリウム (1. 55 g)を氷水冷却化で加え、30分間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチル (200 mL)ならびに飽和重曹水 (200 mL)を加え、30分間攪拌後、不要物を濾別した。濾液を分液した後、得られた有機層を分離し、飽和食塩水 (20 mL × 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、粗製の標記目的化合物を得た。得られた粗製生物をイソプロピルエーテル中で固化後、濾取乾燥し、標記目的化合物 (1. 50 g、25 収率52%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.40 (3H, s), 5.20 (2H, bs), 6.74 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.2, Hz);

(149c) N-[2-(4-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾチアゾール-6-イル]

- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例1 4.9 b で製造した6-アミノ-2-(4-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾチアゾール (0. 30 g, 1. 04 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 26 g, 1. 20 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 41 g、收率86%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.40 (3H, s), 7.36 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.64 (1H, dd, J=2.0, 8.7 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.05 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz), 8.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.86 (1H, s);

10 MS (FAB) m/z: 000 (M + H)⁺;

(実施例1 50) N-[4-(4-エチルベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(4-エチルベンゼンスルホニルアミノ)アニリン (0. 37 g, 1. 35 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 33 g, 1. 48 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 56 g、收率90%) を得た。

R_f 0.00 (ヘキサン:酢酸エチル, 9:1, v/v);

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.16 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.65 (2H, q, J=7.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.16 (1H, s), 10.63 (1H, s);

(実施例1 51) N-[4-(ピペリジルスルホニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(ピペリジルスルホニル)アニリン (0. 27 g, 1. 12 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 27 g, 1. 24 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 32 g、收率68%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.36-1.39 (2H, m), 1.52-1.58 (4H, m), 2.88 (4H, t, J=5.3 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.7, 8.9 Hz), 8.54 (1H, d, J=2.7 Hz);

5 (実施例152) N-[4-(ピロリジルスルホニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(ピロリジルスルホニル)アニリン (0.27 g, 1.19 mmol), DMA (4 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.31 g, 1.43 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.46 g、収率9.10 4%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.63-1.68 (4H, m), 3.14 (4H, t, J=6.7 Hz), 7.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz), 8.55 (1H, d, J=2.8 Hz), 11.13 (1H, s);

15 (実施例153) N-[4-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.28 g, 1.17 mmol), DMA (4 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.31 g, 1.40 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.36 g、収率73%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.87 (4H, t, J=4.6 Hz), 3.64 (4H, t, J=4.6 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.55 (1H, d, J=2.7 Hz);

25 (実施例154) N-[3-(ピロリジルスルホニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-(ピロリジルスルホニル)アニリン (0.23 g, 1.02 mmol), DMA (4 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.27 g, 1.23 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.39 g、収率9

3 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, TMS) : δ 1.77-1.81 (4H, m), 3.24 (4H, t, J=6.8 Hz), 7.55-7.62 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.29 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.7 Hz);

5

(実施例 155) N-(4-アセチルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4 - アセチルアニリン (7. 04 g, 52. 1mmol)、DMA (70mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (13. 2 g, 60mmol) を使用して、

10 実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (16. 4 g、収率99%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.61 (3H, s), 7.68 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.14 (1H, bs), 8.29 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.63 (1H, d, J=2.7 Hz);

15 (実施例 156) N-(3-アセチルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3 - アセチルアニリン (7. 44 g, 55. 0mmol)、DMA (75mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (13. 9 g, 63. 3mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (17. 4 g、収率99%) を得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.63 (3H, s), 7.53 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.03-8.06 (1H, m), 8.11 (1H, bs), 8.13 (1H, bs), 8.29 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.7 Hz);

(実施例 157) N-[4-[(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-[(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]アニリン (0. 44 g, 1. 29mmol)、DMA (5mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 34 g, 1. 54mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 63 g、収率93%) を得た。

- 80 -

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.44 (18H, s), 7.51 (1H, bs), 7.65-7.73 (6H, m), 7.90 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.06 (1H, s), 10.68 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 524 (M + H)⁺;

5

(実施例158) N-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(モルホリン-4-イルカルボニル)アニリン (0.31 g, 1.50 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.40 g, 1.

10 8.0 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.57 mg、收率97%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.48-3.61 (8H, m), 7.45 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.90 (1H, s);

15 MS (FAB) m/z: 390 (M + H)⁺;

(実施例159) N-[4-(ピペリジルカルボニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(ピペリジルカルボニル)アニリン (0.31 g, 1.50 mmol)、DMA (5

20 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.40 g, 1.80 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.49 g、收率85%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.51 (4H, m), 1.62 (2H, m), 3.50-3.56 (4H, m), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.7,

25 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.88 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 388 (M + H)⁺;

(実施例160) N-[4-(ピロリジルカルボニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(ピロリジルカルボニル)アニリン(0.29g、1.50mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.40g、1.80mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.47g、収率83%)を得た。

5 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.31-3.40 (4H, m), 3.40-3.49 (4H, m), 7.56 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.6 Hz);
MS(FAB) m/z: 374 (M + H)⁺;

10 (実施例161) N-[3-[(3,5-ジテルト-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

15 3-[(3,5-ジテルト-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)アミノスルホニル]アニリン(0.36g、0.95mmol)、DMA(4mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.25g、1.14mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.46g、収率87%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 1.32 (18H, s), 6.30 (1H, s), 6.76 (2H, s), 7.44-7.48 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.29 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.29 (1H, bs), 8.58 (1H, d, J=2.7 Hz);

20

(実施例162) N-[3-[(3,5-ジテルト-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

25 3-[(3,5-ジテルト-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]アニリン(0.48g、1.40mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.37g、1.68mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.66g、収率90%)を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.49 (18H, s), 5.65 (1H, s), 7.38-7.40 (2H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, s), 7.78 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.19 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.26 (1H, bs), 8.53 (1H, d, J=2.7 Hz);

(実施例163) 4-[4-[2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボニルアミノ]フェニル]フェニル-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
 4-(4-アミノフェニル)アニリン(0.875g、4.75mmol)、DMA(1
 5 0mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(2.30g、10.5mm
 10 mol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(2.49g、収率
 95%)を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.72 (4H, d, J=8.7 Hz), 7.81 (4H, d, J=8.7 Hz), 7.91
 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (2H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.49 (2H, d, J=2.8 Hz), 10.81 (2H,
 10 s);

MS(FAB) m/z: 551 (M + H)⁺;

(実施例164) N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル-カルボニル)フェニル]-
 -(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
 15 4-(4-メチルピペラジン-1-イル-カルボニル)アニリン(0.33g、1.5
 0mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.
 40g、1.80mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物
 (0.54g、収率89%)を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.32 (4H, m), 3.34-3.59 (4H, m), 7.42 (2H, d, J=8.6
 20 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz),
 8.49 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.89 (1H, s);

MS(FAB) m/z: 403 (M + H)⁺;

(実施例165) N-[4-(4-フェニルピペラジン-1-イル-カルボニル)フェニル]-
 -(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
 4-(4-フェニルピペラジン-1-イル-カルボニル)フェニル(0.42g、1.
 50mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.
 40g、1.80mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物
 (0.66mg、収率95%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.18 (4H, bs), 3.55-3.74 (4H, m), 6.82 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.49 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.91 (1H, s);

5 MS (FAB) m/z: 465 (M + H)⁺;

(実施例166) N-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
10 4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イルカルボニル)アニリン (0.46 g, 1.50 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.40 g, 1.80 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.70 g、収率95%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.41 (9H, s), 3.32-3.55 (8H, m), 7.45 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.90 (1H, s);
15 MS (FAB) m/z: 489 (M + H)⁺;

(実施例167) N-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルフェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
20 4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)アニリン (5.66 g, 24 mmol)、DMA (50 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (6.32 g, 28.8 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (10.0 g、収率99%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.37 (9H, s), 2.67 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.10-3.13 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.64 (1H, s);
25 MS (FAB) m/z: 420 (M + H)⁺;

(実施例168) [4-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)フェニル]酢酸 エ

チルエステル

4-アミノフェニル酢酸 エチルエステル (4. 58 g, 25 mmol)、DMA (70 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (6. 60 g, 30 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (8. 20 g、収率90%) 5を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.19 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.64 (2H, s), 4.08 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.76 (1H, s);
MS (FAB) m/z: 401 (M + H)⁺;

10

(実施例169) N-[4-(2-アミノエチル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 塩酸塩 O. 2水和物

実施例167で製造したN-[4-(2-アミノエチル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (8. 73 g, 20. 15 mmol)、ジオキサン (90 mL) および4-N塩化水素/ジオキサン溶液 (10 mL) を使用し、実施例88に記載した方法に従い、標記目的化合物 (6. 87 g、収率84%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.86 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.02 (2H, bs), 7.27 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.67 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.96-8.00 (2H, m), 8.33-8.37 (2H, m), 8.43 (1H, d, J=1.5 Hz), 10.74 (1H, s);
MS (FAB) m/z: 320 (M + H)⁺;

(実施例170) [4-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)フェニル]酢酸

実施例168で製造した [4-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)フェニル]酢酸 エチルエステル (7. 02 g, 19. 3 mmol)、THF (50 mL) ならびに1N-水酸化ナトリウム水溶液 (39 mL) を使用して、実施例145に記載した方法に従い反応した。反応終了後、1N-塩酸水 (40 mL) を使用して、実施例67に記載した方法に従い反応処理し、標記目的化合物 (6. 47 g、収率99%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.55 (2H, s), 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.64 (2H, d,

$J=8.5$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.34 (1H, dd, $J=2.7, 8.8$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.69 (1H, s), 12.31 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 335 (M + H)⁺;

5 (実施例 171) N - [4 - [4 - (ピロリジン-1-イル-アミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4 - (4-ピロリジニルフェニル) アニリン (0. 26 g, 1. 1 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 28 g, 1. 28 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 45 g、収率 99%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.95 - 1.99 (4H, m), 3.26 - 3.29 (4H, m), 6.62 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.51 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.72 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J=2.7, 8.8$ Hz), 8.47 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.71 (1H, s);

15 MS (FAB) m/z: 421 (M + H)⁺;

(実施例 172) N - (4-ジエチルアミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4-ジエチルアミノアニリン (0. 42 g, 2. 58 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 62 g, 2. 82 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 66 g、収率 73%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.08 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 3.32 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 6.67 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.79$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J=2.8, 8.8$ Hz), 8.38 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 10.33 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 347 (M)⁺, 348 (M + H)⁺;

(実施例 173) N - (4-ジメチルアミノフェニル) - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4-ジメチルアニリン (0. 33 g、2. 43 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 59 g、2. 67 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 66 g、収率85%) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 2.88 (6H, s), 6.74 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J=2.8, 8.8$ Hz), 8.40 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 10.38 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 320 (M^+), 319 ($M + H$)⁺;

10 (実施例174) N-[4-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(イミダゾール-1-イル)アニリン (0. 35 g、2. 18 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 55 g、2. 50 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 69 g、収率92%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 7.12 (1H, bs), 7.67 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.73 (1H, bs), 7.83 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.24 (1H, bs), 8.36 (1H, dd, $J=2.8, 8.9$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 10.87 (1H, s);

MS (FAB) m/z : 343 ($M + H$)⁺;

20 (実施例175) N-[4-[(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ)フェニルアミノスルホニル]フェニル]-2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

25 4-[(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)アミノスルホニル]アニリン (0. 27 g、0. 72 mmol)、DMA (3 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 17 g、0. 80 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 32 g、収率80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ 1.27 (18H, s), 6.76 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.82 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.33-8.37 (1H, m), 8.49 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 9.56-9.59 (1H, m), 11.05 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 559 (M)⁺;

(実施例 176) N-(3-ジメチルアミノ)フェニル-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

5 3-ジメチルアミノアニリン二塩酸塩 (0. 511 g, 2. 45 mmol)、THF (1 0 mL)、ピリヂン (2 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 59 g, 2. 70 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い反応した。反応終了後、反応液に飽和重曹水 (30 mL) ならびに酢酸エチル (30 mL) を加えて後、分液抽出した。得られた有機層を分離し、飽和食塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して粗製の標記目的化合物を得た。得られた粗製の目的化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル, 1 : 10 V/V) を用いて精製した後、ジイソプロピルエーテル中で固化させ、濾取乾燥し、標記目的化合物 (0. 38 g、収率 49%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 2.99 (6H, s), 6.58 (1H, dd, J=2.2, 8.3 Hz), 6.84 (1H, dd, J=1.7, 7.8 Hz), 7.16 (1H, t, J=2.2 Hz), 7.23 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.74 (1H, bs), 8.25 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz);

MS (FAB) m/z: 319 (M)⁺, 320 (M + H)⁺;

(実施例 177) N-[4-[4-(ピペリジン-1-イル)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(ピペリジニルフェニル)アニリン (0. 25 g, 1. 0 mmol)、DMA (1 0 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 26 g, 1. 2 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 41 g、収率 94%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 1.55-1.58 (2H, m), 1.61-1.66 (4H, m), 3.19 (4H, t, J=5.2 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.74 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 436 (M + H)⁺, 435 (M)⁺;

(実施例178) N-[4-[(ピペリジン-1-イル) アミノスルホニル] フェニル]-

- (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4-[(ピペリジン-1-イル) アミノスルホニル] アニリン (0. 57 g, 2. 27 mmol) 、 DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 26 g, 1. 2 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 30 g、收率31%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 7.30 (1H, dd, J=4.7, 8.3 Hz), 7.50-7.54 (1H, m), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.26 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.29 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.52 (1H, s), 11.09 (1H, s);

(実施例179) N-[4-[4-(モルホリン-4-イル) フェニル] アミノスルホニル] フェニル- (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

15 [4-[4-(モルホリン-4-イル) フェニル] アミノスルホニル] アニリン (0. 40 g, 1. 21 mmol) 、 DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 29 g, 1. 33 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 51 g、收率81%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ 3.01 (4H, t, J=4.8 Hz), 3.69 (4H, t, J=4.8 Hz), 6.83 (2H, d, J=9.1 Hz), 6.94 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.79 (1H, s), 11.05 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 516 (M)⁺, 517 (M + H)⁺;

25 (実施例180) N-(4-アミノフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例58で製造したN-(4-アミノフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド・1塩酸塩 (4. 89 g, 14. 9 mmol) を飽和飽和重曹水 (200 mL) および水 (100 mL) に2時間攪拌懸濁させた。結晶を濾取、水洗後、乾燥

させ、標記目的化合物(4. 29 g、收率99%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 4.99 (1H, bs), 6.55 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.34 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.86 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.31 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.37 (1H, d, J= 2.8 Hz), 10.26 (1H, s) ;

5 MS(FAB) m/z: 292 (M + H)⁺;

(実施例181) N-[4-(N-プロピルアミノ)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例180で製造したN-(4-アミノフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0. 583 g、2. 00mmol)、メタノール(10mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0. 151 g、2. 40mmol)およびプロピオニアルデヒド(0. 289mL、4. 00mmol)を使用して、実施例115に記載した方法に従い、高極性化合物として標記目的化合物(0. 307 g、收率46%)を得た。

R_f 0.20 (Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

15 ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.66 (2H, tq, J=7.3 Hz), 3.10 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.63 (1H, br), 7.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

MS(FAB) m/z: 333 M⁺.

20 (実施例182) N-[4-(N,N-ジプロピルアミノ)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例181において、低極性化合物として標記目的化合物(0. 099 g、收率13%)を得た。

R_f 0.47 (Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

25 ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.93 (6H, t, J=7.3 Hz), 1.61 (4H, tq, J=7.3 Hz), 3.24 (4H, t, J=7.3 Hz), 6.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, br), 7.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

MS(FAB) m/z: 375 M⁺.

(実施例183) N-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例133で製造したN-[(4-ピペラジン-1-イル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・2塩酸塩 (0. 200 g, 0. 461 mmol) 5 1) をピリジン (2 mL) に溶解し、無水酢酸 (0. 131 mL, 1. 18 mmol) を加えて室温にて1時間攪拌した。

反応溶液に飽和重曹水 (2 mL)、水 (20 mL) を加え、生じた不溶物をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 164 g、収率88%)を得た。

10 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 2.15 (3H, s), 3.14 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.19 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.64 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.78 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, br), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

MS (FAB) m/z: 403 (M + H)⁺.

15

(実施例184) N-[4-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例133で製造したN-[(4-ピペラジン-1-イル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・2塩酸塩 (0. 200 g, 0. 461 mmol) 20 1)、安息香酸クロリド (0. 107 mL, 0. 922 mmol)、ピリジン (2 mL)を使用して、実施例183に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 020 g、収率9%)を得た。

10 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 3.20 (4H, m), 3.62 (2H, m), 3.95 (2H, m), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.44 (5H, m), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (1H, br), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

MS (FAB) m/z: 465 (M + H)⁺.

(実施例185) N-[4-[4-(N、N-ジオクチルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド 塩酸塩

4- [4- (N、N-ジオクチルアミノ) フェニル] アニリン (0. 31 g、0. 75 mmol) 、 DMA (10 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 20 g、0. 91 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、油状物質を得た。得られた油状物質を、実施例146記載の方法と同様に、4-N塩化水素-ジオキサン溶液0. 4 mLにて処理し、標記目的化合物塩酸塩 (0. 47 g、收率99%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.83 (6H, t, J= 6.7 Hz), 1.12 - 1.80 (24H, m), 4.7 - 5.2 (4H, m), 7.7 - 7.9 (8H, m), 7.91 (2H, d, J= 8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J= 2.7, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J= 2.7 Hz), 10.88 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 592 (M + H)⁺ 591 (M)⁺;

10

(実施例186) N- [4- [4- (ピロール-1-イル) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

(186a) 4- [4- (ピロール-1-イル) フェニル] ニトロベンゼン

4- (4-ニトロフェニル) アニリン (8. 49 g、39. 6 mmol) の酢酸 (40 mL) 懸濁液に2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (10. 47 g、79. 2 mmol) を加え、5時間加熱還流した。反応液を冷却後、エーテル (200 mL) を加え攪拌し、結晶を濾取乾燥し、標記目的化合物 (9. 65 g、收率92%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 6.32 (2H, t, J= 2.2 Hz), 7.49 (2H, t, J= 2.2 Hz), 7.76 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.90 (2H, d, J= 8.7 Hz), 8.02 (2H, d, J= 8.8 Hz), 8.31 (2H, d, J= 8.8 Hz), 10.82 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 000 (M + H)⁺;

(186b) 4- [4- (ピロール-1-イル) フェニル] アニリン

実施例186aで製造した4- [(4-ピロール-1-イル) フェニル] ニトロベンゼン (9. 65 g、36. 5 mmol) のジオキサン (200 mL) およびメタノール (100 mL) の溶液にニッケルクロリド6水和物 (17. 36 g、73. 0 mmol) を加えた後、氷水冷却下にて水素化ホウ素ナトリウム (5. 53 g、14.6 mmol) を徐々に加えた。反応液を濃縮し、飽和飽和重曹水ならびに酢酸エチル (各400 mL) を加えて、30分間攪拌後、不溶物を濾別した。濾液を酢酸エチルにて抽出し、抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過濃縮し、標記目的化合物 (6. 67

THIS PAGE BLANK (USPTO)

g、收率78%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 5.25 (2H, bs), 6.26 (2H, t, J= 2.2 Hz), 6.65 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.37 (2H, d, J= 2.2 Hz), 7.39 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J= 8.8 Hz) ;

5 MS(FAB) m/z: 000 (M + H)⁺;

(186c) N-[4-[4-(ピロール-1-イル)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例186bで製造した[4-(4-ピロール-1-イル)フェニル]アニリン(0.

47g、2.0mmol)、DMA(10mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香

10 酸クロリド(0.53g、2.40mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.75g、收率90%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 6.30 (2H, t, J= 2.0 Hz), 7.43 (2H, t J= 2.0 Hz), 7.67 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.7 - 7.83 (6H, m), 7.92 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.36 (1H, dd, J= 8.5, 2.7 Hz), 8.50 (1H, d, J= 2.7 Hz), 10.82 (1H, s) ;

15 MS(FAB) m/z: 418 (M + H)⁺;

(実施例187) N-[4-[4-(イミダゾール-1-イル)フェニル]アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-[4-(イミダゾール-1-イル)フェニル]アミノスルホニル]アニリン(0.

20 31g、1.0mmol)、DMA(10mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.26g、1.2mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.30g、收率61%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.06 (1H, s), 7.21 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.53 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.63 (1H, s), 7.80 (2H, d, J= d, 8.8 Hz), 7.85 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.89

25 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.96 - 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.35 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.51 (1H, d, J= 2.7 Hz), 10.44 (1H, bs), 11.08 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 498 (M + H)⁺;

(実施例188) N-[4-(N-エチル-N-ヘキシルアミノ)フェニル]-(2-クロ

ロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例115で製造したN-[4-(N-エチルアミノ)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.062g、0.195mmol)、メタノール(1.2mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.015g、0.234mmol)

5 およびヘキサンール(0.035mL、0.293mmol)を使用して、実施例115に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.019g、収率25%)を得た。

R_f 0.52(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.15 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.32 (6H, m), 1.58 (2H, m), 3.25 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.37 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 6.65 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (1H, br), 8.22 (1H, dd, $J=8.8$, 2.9 Hz), 8.58 (1H, m) ;

MS(FAB) m/z: 403 M⁺.

(実施例189) N-[4-(N-エチル-N-プロピルアミノ)フェニル]-(2-ク

15 ロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例181で製造したN-[4-(N-プロピルアミノ)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.056g、0.168mmol)、メタノール(2mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.021g、0.294mmol)およびアセトアルデヒド(0.016mL、0.294mmol)を使用して、実施例1

20 15に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.029g、収率54%)を得た。

R_f 0.26(Hexane:Ethyl acetate, 9:1, v/v);

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.16 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.62 (2H, tq, $J=7.3$ Hz), 3.22 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.38 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 6.65 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (1H, br), 8.22 (1H, dd, $J=8.8$, 2.9 Hz), 8.58 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;

MS(FAB) m/z: 361 M⁺.

(実施例190) N-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-チアゾール-2-イル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

(190a) 2-アミノ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) チアゾール

2-アミノ-4-(4-アミノフェニル) チアゾール (2. 15 g, 11. 2 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に tert-ブトキシカルボン酸無水物 (2. 94 g, 15. 5 mmol) を加え一晩放置した。

反応液を濃縮し、飽和飽和重曹水 (50 mL) ならびに酢酸エチル (50 mL) を加え一時間攪拌した後、酢酸エチルで分液抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮し、イソプロピルエーテル (IPE) で結晶化、濾取し、標記目的化合物 (1. 80 g、収率 55%) を得た。

10 (190b) N-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) チアゾール-2-イル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 190a で製造した 2-アミノ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) チアゾール (0. 49 g, 1. 67 mmol)、DMA (5 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 40 g, 1. 84 mmol) を使用して、15 実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 55 g、収率 69%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.52 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.56 (1H, s), 7.81 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.88 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 9.46 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 475 (M + H)⁺;

20 (実施例 191) N-(3-ヒドロキシフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

3-アミノフェノール (1. 09 g, 10. 0 mmol)、DMA (20 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (2. 31 g, 10. 5 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (2. 19 g、収率 75%) を得た。

25 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 6.52 - 6.55 (1H, m), 7.04 - 7.07 (1H, m), 7.14 (1H, t, J= 8.0 Hz), 7.30 (1H, t, J= 2.1 Hz), 7.88 (1H, d, J= 8.9 Hz), 8.33 (1H, dd, J= 8.9, 2.8 Hz), 8.43 (1H, d, J= 2.8 Hz), 9.49 (1H, s), 10.57 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 292 (M + H)⁺;

(実施例 192) N-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例 87 で製造した、N-[4-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (4. 3 5 7 g, 9. 34 mmol) の塩化メチレン (100mL) 溶液にアニソール (1mL) ならびにトリフルオロ酢酸 (10mL) を加え、2時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和飽和重曹水 (300mL) ならびに水 (200mL) を加え攪拌した。1時間後、ジイソプロピルエーテル (50mL) を加えさらに30分間攪拌した。析出した固体を濾取乾燥し、標記目的化合物 (3. 38 g、收率 98%) を得た。

10 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 5.19 (1H, d, J= 8.2 Hz), 6.64 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.36 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.71 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.90 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.47 (1H, d, J= 2.8 Hz), 10.70 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 368 (M + H)⁺, 367 (M)⁺

15 (実施例 193) N-(4-ヒドロキシフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-アミノフェノール (3. 52 g, 32. 3 mmol)、DMA (50mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (7. 45 g, 33. 9 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (6. 29 g、收率 74%) を得た。

20 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 6.76 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.32 (1H, d, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.41 (1H, d, J= 2.7 Hz), 9.34 (1H, s), 10.45 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 292 (M)⁺;

25 (実施例 194) N-[4-[4-(N, N-ジプロピルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-[4-(N, N-ジプロピルアミノ)フェニル]アニリン (0. 045 g, 0. 17 mmol)、DMA (5mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 044 g, 0. 2 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合

物 (7.2 mg、収率9.6%) を得た。

R_f 0.00 (Hexane:Ethyl acetate, 9:1, v/v);
¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.90 (6H, t, J= 7.4 Hz), 1.50 – 1.60 (4H, m), 3.27 (4H, t, J= 7.4 Hz), 6.70 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.90 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.47 (1H, d, J= 2.8 Hz), 10.71 (1H, s);
MS (FAB) m/z: 452 (M + H)⁺;

(実施例195) N – [4 – [4 – (N – ヘキシリアミノ) フェニル] フェニル] – (2 – クロロ – 5 – ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例192で製造したN – [4 – (4 – アミノフェニル) フェニル] – (2 – クロロ – 5 – ニトロフェニル) カルボキサミド (2.04 g, 5.55 mmol) をメタノール (40 mL) に懸濁させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.698 g, 11.1 mmol) およびヘキサナール (1.33 mL, 11.1 mmol) を加えて0°Cにて4時間、室温にて12時間攪拌した。

反応溶液に飽和重曹水 (200 mL) を加え、生じた不溶物をろ取し、水、ジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物 (2.02 g、収率8.2%) を得た。

R_f 0.83 (Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v);
¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.88 (3H, t, J= 6.6 Hz), 1.26 – 1.42 (6H, m), 1.56 (2H, m), 3.25 (2H, t, J= 7.3 Hz), 5.75 (1H, br), 6.63 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J= 8.8, 2.9 Hz), 8.47 (1H, d, J= 2.9 Hz), 10.70 (1H, s);
MS (FAB) m/z: 451 M⁺.

(実施例196) N – [4 – [4 – (N – ヘキシリ – N – メチルアミノ) フェニル] フェニル] – (2 – クロロ – 5 – ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例195で製造したN – [4 – [4 – (N – ヘキシリアミノ) フェニル] フェニル] – (2 – クロロ – 5 – ニトロフェニル) カルボキサミド (0.200 g, 0.433 mmol) をDMF (2 mL) に溶解させ、水素化ナトリウム (0.021 g, 0.487 m

mo l) を加えた。0°Cにて30分間攪拌した後、ヨウ化メチル (0.033mL, 0.531mmol) を加えてさらに15分間攪拌した。

反応溶液に水 (20mL)、飽和重曹水 (1mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

5 マトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル, 3:1, V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (0.185g、収率90%)を得た。

R_f 0.43 (Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

10 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.89 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.30 – 1.45 (6H, m), 1.56 (2H, tt, J=7.3 Hz), 3.11 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.53 (3H, s), 3.76 (1H, br), 6.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.36 (3H, m), 7.96 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

MS (FAB) m/z: 465 M⁺.

15 (実施例197) N-[4-[4-(N-エチル-N-ヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

195で製造したN-[4-[4-(N-ヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.169g, 0.352mmol) をメタノール (2mL) に懸濁させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.150g, 2.39mmol)、アセトアルデヒド (0.500mL, 8.94mmol)、触媒量の濃硫酸を加えて0°Cで4時間、室温で14時間攪拌した。

反応溶液に飽和重曹水 (2mL)、水 (20mL) を加え、生じた不溶物をろ取し、水、ジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標記目的化合物 (0.112g、収率62%)を得た。

R_f 0.19 (Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

25 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.88 (3H, t, J=6.2 Hz), 1.10 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.31 (6H, m), 1.55 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.38 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.71 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 479 M⁺.

(実施例198) N-[4-[4-(N-ヘキシル-N-プロピルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例195で製造したN-[4-[4-(N-ヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 200 g, 0. 433 mmol) をTHF (4 mL) に溶解させ、プロピオンアルデヒド (0. 128 mL, 1. 77 mmol) 、酢酸 (0. 203 mL, 3. 54 mmol) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 375 g, 1. 77 mmol) を加え、0°Cにて1. 5時間攪拌した。

反応溶液に飽和重曹水 (10 mL) 、水 (20 mL) 加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥し得られた残渣をエタノール (2 mL) に溶解させ、過剰の水を加えた。生じた不溶物をろ取し、水、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 158 g、收率72%)を得た。

R_f 0.29 (Hexane:Ethyl acetate, 3:1, v/v);

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.90 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.02 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.28 - 1.45 (6H, m), 1.60 (2H, m), 1.71 (2H, m), 3.12 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.92 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 6.61 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.37 (3H, m), 7.94 (1H, dd, $J=8.8$, 2.9 Hz), 8.01 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;

(実施例199) N-[4-[4-(N-ブチル-N-ヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例195で製造したN-[4-[4-(N-ヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 200 g, 0. 433 mmol) 、ブチルアルデヒド (0. 160 mL, 1. 77 mmol) 、酢酸 (0. 203 mL, 3. 54 mmol) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 375 g, 1. 77 mmol) 、およびTHF (4 mL) を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 175 g、收率78%)を得た。

R_f 0.31 (Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v);

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.91 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.30 - 1.44 (6H, m), 1.54 - 1.66 (6H, m), 3.31 (4H, m), 6.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (2H,

d, J=8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, br), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz) ;
 MS (FAB) m/z: 508 (M + H)⁺.

5 (実施例 200) N - [4 - [4 - (N - ヘキシル - N - ペンチルアミノ) フェニル] フェニル] - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 195 で製造した N - [4 - [4 - (N - ヘキシルアミノ) フェニル] フェニル] - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 200 g, 0. 433 mmol)、n - 吉草アルデヒド (0. 188 mL, 1. 77 mmol)、酢酸 (203 mL、

10 3. 54 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 375 g, 1. 77 mmol)、および THF (4 mL) を使用して、実施例 198 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 212 g、収率 92%) を得た。

R_f 0.34 (Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v) ;

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.91 (5H, m), 1.32 - 1.44 (8H, m), 1.52 - 1.68 (6H, m), 3.30 (4H, t, J=7.3 Hz), 6.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, br), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

MS (FAB) m/z: 522 (M + H)⁺.

20 (実施例 201) N - [4 - [4 - (N, N - ジヘキシルアミノ) フェニル] フェニル] - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 195 で製造した N - [4 - [4 - (N - ヘキシルアミノ) フェニル] フェニル] - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 200 g, 0. 433 mmol)、ヘキサナール (0. 212 mL, 1. 77 mmol)、酢酸 (203 mL、3.

25 54 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 375 g, 1. 77 mmol)、および THF (4 mL) を使用して、実施例 198 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 128 g、収率 54%) を得た。

R_f 0.35 (Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v) ;

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.91 (6H, t, J=6.6 Hz), 1.28 - 1.42 (12H, m), 1.61 (4H,

m), 3.30 (4H, t, J=7.3 Hz), 6.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, br), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz) ;
 MS (FAB) m/z: 536 (M + H)⁺.

5

(実施例202) N-[4-[4-(N-ペンチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (1.50 g, 4.08 mmol) をメタノール (30 mL) に懸濁させ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.950 g, 4.49 mmol) およびn-吉草アルデヒド (0.477 mL, 4.49 mmol) を加えて0°Cにて4時間攪拌した。

反応溶液に希重曹水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル, 3:1, V/V) を用いて精製し、粗製の標記目的化合物 (1.15 g) を得た。

得られた粗製の化合物をエタノールに加熱溶解させて、不溶物をろ別した。母液を濃縮、残渣をふたたびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル, 3:1, V/V) を用いて精製し、標記目的化合物 (0.143 g, 8%) を得た。

20 R_f 0.74 (Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v) ;

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.90 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.35 (4H, m), 1.56 (2H, m), 3.02 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.72 (1H, br), 6.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.70 (1H, s) ;

25 MS (FAB) m/z: 437 M⁺.

(実施例203) N-[4-[4-(N-ブチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-

－5－ニトロフェニル) カルボキサミド (1. 50 g, 4. 08 mmol) 、メタノール (30 mL) 、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1. 54 g, 24. 5 mmol) およびブチルアルデヒド (2. 20 mL, 24. 5 mmol) を使用して、実施例 195 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (1. 50 g、収率 86%) を得た。

5 R_f 0.69 (Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v) ;

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.40 (2H, tq, J=7.3, 7.3 Hz), 1.54 (2H, tt, J=7.0, 7.3 Hz), 3.03 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.74 (1H, br), 6.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.70

10 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 423 M⁺.

(実施例 204) N-[4-[4-(N-プロピルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

15 実施例 192 で製造した N-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (1. 00 g, 2. 71 mmol) 、メタノール (20 mL) 、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1. 03 g, 16. 3 mmol) およびプロピオンアルデヒド (1. 18 mL, 16. 3 mmol) を使用して、実施例 195 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 988 g、収率 89%) を得た。

20 R_f 0.67 (Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v) ;

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.58 (2H, tq, J=7.3, 7.3 Hz), 3.01 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.78 (1H, br), 6.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.70 (1H, s) ;

25 MS (FAB) m/z: 409 M⁺.

(実施例 205) N-[4-[4-(N-エチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例 192 で製造した N-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-

– 5–ニトロフェニル) カルボキサミド (1. 00 g、2. 71 mmol) 、メタノール (20 mL) 、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1. 03 g、16. 3 mmol) およびアセトアルデヒド (0. 92 mL、16. 3 mmol) を使用して、実施例 195 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 714 g、収率 66%) を得た。

5 R_f 0.65 (Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v);
¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.18 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.10 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.72 (1H, br), 6.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.70 (1H, s);
10 MS (FAB) m/z: 395 (M + H)⁺.

(実施例 206) N – [4 – [4 – (N–ブチル–N–ペンチルアミノ) フェニル] フェニル] – (2–クロロ–5–ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 203 で製造した N – [4 – [4 – (N–ブチルアミノ) フェニル] フェニル] – (2–クロロ–5–ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 200 g、0. 472 mmol) 、n–吉草アルデヒド (0. 201 mL、1. 89 mmol) 、酢酸 (0. 216 mL、3. 77 mmol) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 400 g、1. 89 mmol) 、および THF (4 mL) を使用して、実施例 198 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 133 g、収率 57%) を得た。

20 R_f 0.36 (Hexane:Ethyl acetate, 3:1, v/v);
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30 – 1.42 (6H, m), 1.56 – 1.68 (4H, m), 3.30 (4H, m), 6.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, br), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz);
25 MS (FAB) m/z: 493 M⁺.

(実施例 207) N – [4 – [4 – (N、N–ジブチルアミノ) フェニル] フェニル] – (2–クロロ–5–ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 203 で製造した N – (4' –ブチルアミノ–ビフェニル–4–イル) – (2 –

クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 200 g, 0. 472 mmol)、
ブチルアルデヒド (0. 170 mL, 1. 89 mmol)、酢酸 (0. 216 mL, 3.
77 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 400 g, 1. 89 mm
ol)、およびTHF (4 mL) を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記
5 目的化合物 (0. 202 g、收率89%)を得た。

R_f 0.32 (Hexane:Ethyl acetate, 3:1, v/v);
 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) : δ 0.97 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.38 (4H, tq, $J=7.3$ Hz), 1.60
(4H, m), 3.31 (4H, t, $J=7.7$ Hz), 6.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58
(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.84 (1H, br),
10 8.26 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=2.9$ Hz);
MS (FAB) m/z: 479 ($M + H$)⁺.

(実施例208) N-[4-[4-(N-ブチル-N-プロピルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
15 実施例203で製造したN-[4-[4-(N-ブチルアミノ)フェニル]フェニル]
- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 200 g, 0. 472 mm
. 0l)、プロピオンアルデヒド (0. 136 mL, 1. 89 mmol)、酢酸 (0. 21
6 mL, 3. 77 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 400 g,
1. 89 mmol)、およびTHF (4 mL) を使用して、実施例198に記載した方法
20 に従い、標記目的化合物 (0. 123 g、收率56%)を得た。

R_f 0.29 (Hexane:Ethyl acetate, 3:1, v/v);
 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) : δ 0.96 (6H, m), 1.38 (2H, tq, $J=7.3, 7.3$ Hz), 1.62 (4H, m),
3.30 (4H, m), 6.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.0$ Hz),
7.65 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.84 (1H, br), 8.27 (1H, dd, $J=8.8,$
25 2.9 Hz), 8.64 (1H, d, $J=2.9$ Hz);
MS (FAB) m/z: 465 M^+ .

(実施例209) N-[4-[4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例203で製造したN-[4-[4-(N-ブチルアミノ)フェニル]フェニル]-
 -(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.200g, 0.472mmol)、プロピオンアルデヒド(0.106mL, 1.89mmol)、酢酸(0.216mL, 3.77mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.400g, 1.89mmol)、およびTHF(4mL)を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.120g、收率56%)を得た。

R_f 0.27(Hexane:Ethyl acetate, 3:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.39 (2H, tq, J=7.3, 7.3 Hz), 1.56 - 1.66 (4H, m), 3.30 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.41 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, br), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

MS(FAB) m/z: 451 M⁺;

15 (実施例210) N-[4-[4-(N-ブチル-N-メチルアミノ)フェニル]フェニル]-
 -(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例203で製造したN-[4-[4-(N-ブチルアミノ)フェニル]フェニル]-
 -(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.200g, 0.472mmol)をDMF(2mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(0.023g, 0.519mmol)を加えた。0°Cにて30分間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.035mL, 0.566mmol)を加えてさらに1時間攪拌した。

反応溶液に水(20mL)を加えて酢酸エチルで抽出し、有機相を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥した。得られた残渣をエタノール(2mL)に溶解し静置すると結晶が析出したので、ろ取、減圧乾燥して標記目的化合物(0.120g、收率58%)を得た。

R_f 0.41(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.43 (2H, tq, J=7.3, 7.3 Hz), 1.60 (2H, tt, J=7.3, 7.3 Hz), 3.13 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.53 (3H, s), 6.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.38

(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;
 MS (FAB) m/z: 438 (M + H)⁺.

(実施例211) N-[4-[4-(N-ペンチル-N-プロピルアミノ)フェニル]フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例204で製造したN-[4-[4-(N-プロピルアミノ)フェニル]フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 200 g, 0. 488 mmol)、n-吉草アルデヒド (0. 208 mL, 1. 95 mmol)、酢酸 (0. 223 mL, 3. 90 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 414 g, 1. 95 mmol)、およびTHF (4 mL)を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 179 g、収率77%)を得た。

R_f 0.60 (Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v) ;
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.35 (4H, m), 1.63 (4H, m), 3.29 (4H, m), 6.61 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.83 (1H, br), 8.26 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;

(実施例212) N-[4-[4-(N-エチル-N-プロピルアミノ)フェニル]フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例204で製造したN-[4-[4-(N-プロピルアミノ)フェニル]フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 200 g, 0. 488 mmol)をTHF (4 mL)に溶解させ、アセトアルデヒド (0. 109 mL, 1. 95 mmol)、酢酸 (0. 223 mL, 3. 90 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 414 g, 1. 95 mmol)を加え、0°Cにて1. 5時間攪拌した。

反応溶液に飽和重曹水 (10 mL)、水 (20 mL)加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥した。得られた残渣をエタノール (2 mL)に溶解し静置すると結晶が析出したので、ろ取、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 124 g、収率58%)を得た。

R_f 0.41 (Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v) ;

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.66 (2H, tq, J=7.3, 7.3 Hz), 3.27 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.42 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1H, br), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

5

(実施例213) N-[4-[4-[N-メチル-N-プロピルアミノ]フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例204で製造したN-[4-[4-[N-プロピルアミノ]フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.200g, 0.488mmol) をDMF (2mL) に溶解させ、水素化ナトリウム (0.023g, 0.537mmol) を加えた。0°Cにて30分間攪拌した後、ヨウ化メチル (0.037mL, 0.586mmol) を加えてさらに1時間攪拌した。

反応溶液に水 (20mL) を加えて酢酸エチルで抽出し、有機相を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥した。生じた固体をろ取してエタノールで洗浄後、減圧乾燥して標記目的化合物 (0.119g、収率58%) を得た。

R_f 0.31 (Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v) ;

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.65 (2H, tq, J=7.3, 7.3 Hz), 3.10 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.53 (3H, s), 3.78 (1H, br), 6.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

(実施例214) N-[4-[4-[N,N-ジペンチルアミノ]フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例202で製造したN-[4-[4-[N-ペンチルアミノ]フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.086g, 0.197mmol)、n-吉草アルデヒド (0.084mL, 0.789mmol)、酢酸 (0.090mL, 1.58mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.167g、

0. 789mmol)、およびTHF (1. 5mL) を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 034g、収率34%) を得た。

R_f 0.65 (Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v) ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.93 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.36 (8H, m), 1.62 (4H, m), 3.30 (4H, t, $J=7.3$ Hz), 6.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J=8.8$, 2.9 Hz), 8.64 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;
 MS (FAB) m/z : 507 M⁺.

10 (実施例215) $N-[4-[4-(N-メチル-N-ペンチルアミノ) フェニル] フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド$

実施例202で製造した $N-[4-[4-(N-ペンチルアミノ) フェニル] フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 175g、0. 400mmol)、水素化ナトリウム (0. 019g、0. 440mmol)、ヨウ化メチル (0.$

15 0.30mL、0. 480mmol) およびDMF (2mL) を使用して、実施例210に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 142g、収率79%) を得た。

R_f 0.42 (Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v) ;

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.37 (4H, m), 1.62 (2H, m), 3.12 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.54 (3H, s), 6.61 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J=2.2$, 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, $J=2.2$ Hz) ;
 MS (FAB) m/z : 451 M⁺.

25 (実施例216) $N-[4-[4-(N-エチル-N-ペンチルアミノ) フェニル] フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド$

実施例205で製造した $N-[4-[4-(N-エチルアミノ) フェニル] フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 139g、0. 351mmol)、n-吉草アルデヒド (0. 149mL、1. 40mmol)、酢酸 (0. 161mL、2. 81mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 298g、1.$

4.0 mmol)、およびTHF (2.8 mL) を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.130 g、収率79%) を得た。

R_f 0.38 (Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v) ;

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.19 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.35 (4H, m), 1.63 (2H, m), 3.29 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.41 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 6.73 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.26 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;
MS (FAB) m/z: 465 M⁺.

10 (実施例217) N-[4-[4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル]フェニル]-
(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例205で製造したN-[4-[4-(N-エチルアミノ)フェニル]フェニル]-
(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.200 g, 0.505 mmol) をTHF (4 mL) に溶解させ、アセトアルデヒド (0.113 mL, 2.02 m
mol)、酢酸 (0.231 mL, 4.04 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナ
トリウム (0.428 g, 2.02 mmol) を加え、0°Cにて1.5時間攪拌した。

反応溶液に飽和重曹水 (10 mL)、水 (20 mL) 加え、酢酸エチルで抽出した。有
機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥した。
生じた固体をろ取しジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して標記目的化合物 (0.
20 1.86 g、収率87%) を得た。

R_f 0.25 (Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v) ;

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 1.20 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 3.40 (4H, q, $J=7.3$ Hz), 6.75 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.26 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=2.9$ Hz) ;
MS (FAB) m/z: 423 M⁺.

(実施例218) N-[4-[4-(N-エチル-N-メチルアミノ)フェニル]フェニル]-
(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例205で製造したN-[4-[4-(N-エチルアミノ)フェニル]フェニル]

- 109 -

-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.202g、0.505mmol)、水素化ナトリウム(0.024g、0.555mmol)、ヨウ化メチル(0.038mL、0.606mmol)およびDMF(2mL)を使用して、実施例210に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.141g、収率68%)を得た。

5 R_f 0.32(Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 1.26 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.18 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.54 (3H, s), 6.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (3H, m), 7.97 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

MS(FAB) m/z: 409 M⁺.

10

(実施例219) N-[4-[4-(N-オクチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(1.50g、4.08mmol)をメタノール(30mL)に懸濁させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.54g、14.4mmol)およびオクタナール(3.82mL、14.4mmol)を加えて室温にて12時間攪拌した。

反応溶液をろ過して得られた残渣をメタノール、ジイソプロピルエーテル、水で順次洗浄し、減圧乾燥して標記目的化合物(1.20g、収率61%)を得た。

20 R_f 0.79(Hexane:Ethyl acetate, 1:1, v/v);

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.20 - 1.40 (10H, m), 1.55 (2H, m), 3.02 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.75 (1H, br), 6.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.70 (1H, s) ;

25 MS(FAB) m/z: 479 M⁺.

(実施例220) N-[4-[4-(N-ヘキシル-N-オクチルアミノ)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩

実施例219で製造したN-[4-[4-(N-ヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]

– (2–クロロ–5–ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 150 g、0. 313 mmol) を THF (3 mL) に溶解させ、ヘキサン (0. 150 mL、1. 25 mmol) 、酢酸 (0. 143 mL、2. 50 mmol) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 265 g、1. 25 mmol) を加え、0°Cにて2時間攪拌した。

5 反応溶液に飽和重曹水 (10 mL) 、水 (20 mL) 加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥し得られた残渣をエタノール (2 mL) に溶解させ、過剰の水を加えた。生じた不溶物をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、4:1, V/V) を用いて精製した。得られた生成物をジエチルエーテル (4 mL) に溶解し 1 N 塩酸–ジエチルエーテル溶液 (0. 5 mL) を加え、生じた固体をろ取、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 102 g、収率 54%) を得た。

10 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.83 (6H, m), 1.21 (18H, m), 1.66 (2H, m), 3.91 (4H, m), 7.70 – 8.00 (8H, m), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

15 MS (FAB) m/z: 564 (M – Cl)⁺.

(実施例 221) N–[4–[4–(N–オクチル–N–ペンチルアミノ) フェニル] フェニル] – (2–クロロ–5–ニトロフェニル) カルボキサミド・1 塩酸塩

実施例 219 で製造した N–[4–[4–(N–ヘキシルアミノ) フェニル] フェニル] – (2–クロロ–5–ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 150 g、0. 313 mmol) 、n–吉草アルデヒド (0. 133 mL、1. 25 mmol) 、酢酸 (0. 143 mL、2. 50 mmol) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 265 g、1. 25 mmol) 、THF (3 mL) を使用して、実施例 220 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 060 g、収率 33%) を得た。

20 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.82 (6H, m), 1.21 (16H, m), 1.65 (2H, m), 3.77 (4H, m), 7.70 – 8.00 (8H, m), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.9 Hz) ;

25 MS (FAB) m/z: 550 (M – Cl)⁺.

(実施例222) N-[4-[4-(N-ブチル-N-オクチルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例219で製造したN-[4-[4-(N-ヘキシルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 150 g, 0. 313 mmol)、ブチルアルデヒド (0. 113 mL, 1. 25 mmol)、酢酸 (0. 143 mL, 2. 50 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 265 g, 1. 25 mmol)、THF (3 mL) を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 091 g、収率54%)を得た。

R_f 0.65 (Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);
 10 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.90 (3H, m), 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.24 – 1.42 (12H, m), 1.60 (4H, m), 3.30 (4H, m), 6.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, br), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz);
 MS (FAB) m/z: 535 M⁺.

15 (実施例223) N-[4-[4-(N-ブチル-N-オクチルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・1塩酸塩

実施例222で製造したN-[4-[4-(N-ブチル-N-オクチルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 034 g, 0. 063 mmol) をジエチルエーテル (1 mL) に溶解し1N塩酸-ジエチルエーテル溶液 (0. 2 mL) を加えた。生じた固体をろ取、減圧乾燥して標記目的化合物 (0. 028 g、収率77%)を得た。

10 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.82 (6H, m), 1.21 (14H, m), 1.64 (2H, m), 3.74 (4H, m); 7.70 – 8.00 (8H, m), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.49 (1H, m);
 20 MS (FAB) m/z: 536 (M – Cl)⁺.

(実施例224) N-[4-[4-(N-オクチル-N-プロピルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例219で製造したN-[4-[4-(N-ヘキシリアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 150 g, 0. 313 mmol)、プロピオンアルデヒド (0. 090 mL, 1. 25 mmol)、酢酸 (0. 143 mL, 2. 50 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 265 g, 5. 1. 25 mmol)、THF (3 mL) を使用して、実施例198に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 103 g、収率63%)を得た。

R_f 0.63 (Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.89 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.24 - 1.38 (10H, m), 1.63 (4H, m), 3.28 (4H, m), 6.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (1H, br), 8.25 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz) ;
MS (FAB) m/z: 521 M⁺.

(実施例225) N-[4-[4-(N-エチル-N-オクチルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例219で製造したN-[4-[4-(N-ヘキシリアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 150 g, 0. 313 mmol)、アセトアルデヒド (0. 078 mL, 1. 25 mmol)、酢酸 (0. 143 mL, 2. 50 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 265 g, 1. 20. 25 mmol)、THF (3 mL) を使用して、実施例217に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 097 g、収率61%)を得た。

R_f 0.61 (Hexane:Ethyl acetate, 2:1, v/v);

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.89 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.24 - 1.38 (10H, m), 1.62 (2H, m), 3.29 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.41 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.83 (1H, br), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz) ;
MS (FAB) m/z: 507 (M + H)⁺.

(実施例226) N-[4-[4-(N-メチル-N-オクチルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例219で製造したN-[4-[4-(N-オクチルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 150 g, 0. 313 mmol)、水素化ナトリウム (0. 015 g, 0. 345 mmol)、ヨウ化メチル (0. 023 mL, 0. 375 mmol) およびDMF (2mL) を使用して、実施例210に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 101 g、収率66%) を得た。

R_f 0.31 (Hexane:Ethyl acetate, 3:1, v/v);

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.25 - 1.45 (10H, m), 1.50 - 1.65 (4H, m), 3.12 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.53 (3H, s), 6.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.2 Hz) ;

MS (FAB) m/z: 494 (M + H)⁺.

15 (実施例227) N-[4-[4-(ピリジン-3-イル-カルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例133で製造したN-[4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・2塩酸塩 (0. 200 g, 0. 461 mmol)、ニコチニ酸クロリド・塩酸塩 (0. 123 g, 0. 692 mmol)、ピリジン (2 mL) を使用して、実施例183に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 140 g、収率65%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 3.20 (4H, m), 3.62 (2H, m), 3.95 (2H, m), 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J=5.1, 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (1H, m), 8.14 (1H, br), 8.22 (1H, dd, J=8.8, 2.1 Hz), 8.55 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.68 (2H, m) ;

MS (FAB) m/z: 466 (M + H)⁺.

(実施例228) N-[4-[4-(ピリジン-4-イル-カルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例133で製造したN-[4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・2塩酸塩(O. 200g、O. 461mmol)、イソニコチニ酸クロリド・塩酸塩(O. 123g、O. 692mmol)、ピリジン(2mL)を使用して、実施例183に記載した方法に従い、標記目的化合物(O. 25 0.5g、収率96%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ 3.12 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.95 (2H, m), 6.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, br), 8.24 (1H, dd, J=8.8, 2.1 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.72 (2H, d, J=5.8 Hz) ;

10 MS(FAB) m/z: 466 (M + H)⁺.

(実施例229) N-(2-エトキシフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

2-エトキシアニリン(O. 33g、2. 40mmol)、DMA(4mL)ならびに15 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(O. 58g、2. 64mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(O. 41g、収率54%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.10 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.98 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.09 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.18 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.87 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.33 (1H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 8.41 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.91 (1H, s) ;

20 MS(FAB) m/z: 320 (M + H)⁺;

(実施例230) N-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(2-ヒドロキシエチル)アニリン(5. 02g、36. 6mmol)、DMA(50mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(8. 45g、38. 4mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(9. 18g、収率78%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.70 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.56 - 3.61 (2H, m), 4.64 (1H,

t, $J = 5.2$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.33 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 10.63 (1H, s);
MS (FAB) m/z: 321 (M + H)⁺;

5 (実施例231) N-[[3-[4-(イミダゾール-1-イル)フェニル]アミノカルボニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

3-アミノ-N-[[4-(イミダゾール-1-イル)フェニル]ベンズアミド (0. 28 g, 1. 0 mmol)、DMA (10 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 26 g, 1. 20 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、

10 標記目的化合物 (0. 41 g、収率89%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.11 (1H, s), 7.57 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.90 - 7.95 (4H, m), 8.22 - 8.26 (2H, s), 8.51 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 10.49 (1H, s), 10.94 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 462 (M + H)⁺;

15

(実施例232) N-[[4-[4-(N-エチル-N-イソプロピルアミノ)フェニル]アミノスルホニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-[4-(N-エチル-N-イソプロピルアミノ)フェニルアミノスルホニル]アニリン (0. 33 g, 1. 0 mmol)、DMA (10 mL) ならびに2-クロロ-5-ニ

20 トロ安息香酸クロリド (0. 26 g, 1. 20 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 42 g、収率81%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.03 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.08 (6H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.14 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.8 - 4.0 (1H, m), 6.57 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.35

25 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 11.05 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 516 (M)⁺, 517 (M + H)⁺;

(実施例233) N-[[3-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例156で得られたN-(3-アセチルフェニル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(1.91g、6.0mmol)、チオウレア(0.91g、1.2mmol)ならびに沃素(1.52g、6.0mmol)を使用して、参考例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(2.06g、収率91%)を得た。

5 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 7.01 (1H, s), 7.40 (1H, t, J =7.9 Hz), 7.53 - 7.58 (2H, m), 7.90 (1H, d), 8.19 (1H, t, J =1.7 Hz), 8.35 (1H, dd, J =8.8, 2.7 Hz), 8.47 (1H, d, J =2.7 Hz), 10.77 (1H, s) ;
MS(FAB) m/z: 375 (M + H)⁺;

10 (実施例234) N-[4-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)チアゾール-2-イル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
(234a) 2-アミノ-4-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)チアゾール

2-アミノ-(3-アミノフェニル)チアゾール(1.43g、7.47mmol)、
15 メタノール(30mL)ならびにtert-ブトキシカルボン酸無水物(1.80g、8.24mmol)を使用して、実施例190aに記載した方法に従い、標記目的化合物(2.10g、収率97%)を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 6.86 (1H, s), 7.03 (2H, s), 7.18 - 7.26 (2H, m), 7.36 - 7.38 (1H, m), 8.01 (1H, s), 9.33 (1H, s) ;

20 (234b) N-[4-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)チアゾール-2-イル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
実施例234aで製造した2-アミノ-4-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)チアゾール(0.29g、1.0mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.26g、1.2mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.45g、収率95%)を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 7.26 - 7.33 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J =1.7, 6.8 Hz), 7.65 (1H, s), 7.91 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.37 (1H, dd, J =8.8, 2.7 Hz), 8.60 (1H, d, J =2.7 Hz), 9.43 (1H, s) ;

MS(FAB) m/z: 475 (M + H)⁺;

(実施例235) N-[4-[4-(N,N-ジメタンスルホニルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.37g, 1.0mmol) のTHF (10mL) 溶液にトリエチルアミン (0.55mL, 4.0mmol) ならびにメタンスルホニルクロリド (0.17mL, 2.2mmol) を加え3時間攪拌した。反応液に飽和飽和重曹水ならびに酢酸エチルを加え1時間攪拌した後、酢酸エチルにて抽出した。抽出した有機層を、飽和重硫酸カリウム水溶液ならびに飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過濃縮した。残さをジイソプロピルエーテルならびにヘキサンを加え固化させ、濾取し、標記目的化合物 (0.44mg、收率83%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 3.56 (6H, s), 7.60 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.78 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.78 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.84 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.50 (1H, d, J= 2.7 Hz), 10.86 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 524 (M + H)⁺;

(実施例236) N-[4-[4-(メチルアミノチオカルボニルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.37g, 1.0mmol) のTHF (5mL) 溶液にメチルチオイソシアネート (0.18g, 2.5mmol) を加え、一晩攪拌した。反応液にメタノール (0.2mL) を加え、一時間後に濃縮した。残さに水 (10mL) ならびにヘキサン (5mL) を加え攪拌後、析出した固体を濾取、乾燥し、標記目的化合物 (0.42g、收率96%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.33 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.49 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.54 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.65 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.76 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.21 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.34 (1H, d, J= 2.8 Hz), 9.52 (1H, bs), 10.79 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 440 (M)⁺;

(実施例237) N-[4-(2,2,2-トリフルオロー-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

4-(2,2,2-トリフルオロー-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)
5 アニリン(0.44g、1.69mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.41g、1.86mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.62g、収率82%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 5.43 (1H, bs), 7.69 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.84 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.50 (1H, d, J= 2.7 Hz), 10.94 (1H, s) ;
10 MS(FAB) m/z: 443 (M + H)⁺;

(実施例238) N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

15 実施例155で製造したN-(4-アセチルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.32g、1.0mmol)のTHF水(9:1 v/v、5mL)に水素化ホウ素ナトリウム(0.04g、1.0mmol)を加え室温で一時間攪拌した。反応液に酢酸エチルならびに飽和飽和重曹水を加え、分液抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮した。残さにヘキサンを加え、固体を濾取乾燥し、標記目的化合物(0.24g、収率76%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.31 (3H, d, J= 6.4 Hz), 4.67 - 4.73 (1H, m), 5.13 (1H, d, J= 4.7 Hz), 7.33 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.63 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.89 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.44 (1H, d, J= 2.8 Hz), 10.65 (1H, s) ;
20 MS(FAB) m/z: 321 (M + H)⁺;

25

(実施例239) N-[3-(1-ヒドロキシ-エチル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例156で製造したN-(3-アセチルフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.32g、1.0mmol)、THF水(9:1 v/v、5

mL) ならびに水素化ホウ素ナトリウム (0.04 g, 1.0 mmol) を使用して、実施例238に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.24 g、収率74%) を得た。

R_f 0.00 (Hexane:Ethyl acetate, 9:1, v/v);
¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.31 (3H, d, J= 6.4 Hz), 4.66 – 4.73 (1H, m), 5.18 (1H, d, J= 4.1 Hz), 7.09 (1H, d, J= 7.7 Hz), 7.29 (1H, t, J= 7.7 Hz), 7.54 – 7.57 (1H, m), 7.70 (1H, bs), 7.87 (1H, dd, J= 8.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.43 (1H, d, J= 2.7 Hz), 10.67 (1H, s);
MS (FAB) m/z: 320 (M)⁺;

10 (実施例240) N-[4-(5, 7, 7, 10, 10-ペンタメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-5H-5, 13-ジアザベンゾ[4, 5]シクロヘプタ[1, 2-b]ナフタレン-12-イル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
(240a) 4-(5, 7, 7, 10, 10-ペンタメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-5H-5, 13-ジアザベンゾ[4, 5]シクロヘプタ[1, 2-b]ナフタレン-12-イル)アニリン
4-(5, 7, 7, 10, 10-ペンタメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-5H-5, 13-ジアザベンゾ[4, 5]シクロヘプタ[1, 2-b]ナフタレン-12-イル)安息香酸 (0.97 g, 2.21 mmol)、tert-ブチルアルコール (10mL)、DPPA (0.59mL, 2.74 mmol) およびトリエチルアミン (0.38mL, 2.74 mmol) から製造される4-(5, 7, 7, 10, 10-ペンタメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-5H-5, 13-ジアザベンゾ[4, 5]シクロヘプタ[1, 2-b]ナフタレン-12-イル)アニリンのBOC体 (0.59 g, 1.15 mmol) を4N-塩化水素-ジオキサン (2mL) を使用し、実施例88に記載した方法に従い、標記目的化合物の塩酸塩 (0.50 g) を得た。得られた塩酸塩を飽和飽和重曹水ならびに酢酸エチルで分液抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過濃縮し、標記目的化合物 (0.41 g、収率87%) を油状物質として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.05 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.60 – 1.65 (4H, m), 3.16 (3H, s), 5.67 (2H, s), 6.57 (2H, d, J= 8.7 Hz), 6.96

(1H, s), 6.99 - 7.10 (4H, m), 7.01 (1H, s), 7.42 (2H, d, $J = 8.7$) ;
 (240b) N-[4-(5, 7, 7, 10, 10-ペントメチル-7, 8, 9, 10-
 テトラヒドロ-5H-5, 13-ジアザベンゾ[4, 5]シクロヘプタ[1, 2-b]
 ナフタレン-12-イル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサ

5 ミド

実施例240aで製造した4-(5, 7, 7, 10, 10-ペントメチル-7, 8, 9,
 10-テトラヒドロ-5H-5, 13-ジアザベンゾ[4, 5]シクロヘプタ[1, 2
 -b]ナフタレン-12-イル)アニリン(0.41g、1.00mmol)、DMA(5
 mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.25g、1.13mmol
 10)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.45g、収率7
 6%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.04 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.31 (3H,
 s), 1.57 - 1.66 (4H, m), 3.21 (3H, s), 6.95 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.06 - 7.19
 (4H, m), 7.73 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
 15 8.36 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 10.96 (1H, s) ;
 MS(FAB) m/z: 593 (M + H)⁺, 592 (M)⁺;

(実施例241) N-[4-(4-アミノフェニル)チアゾール-2-イル]-(2-ク
 ロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

20 実施例190で製造したN-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニ
 ル)チアゾール-2-イル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.
 36g、0.75mmol)、塩化メチレン(10mL)、アニソール(0.1mL)ならびにトリフルオロ酢酸(1mL)を使用して、実施例192に記載した方法に従い、標
 記目的化合物(0.24g、収率86%)を得た。

25 ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 5.26 - 5.27 (2H, m), 6.59 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.34 (1H,
 s), 7.59 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz),
 8.58 (1H, d, $J = 2.8$ Hz) ;
 MS(FAB) m/z: 375 (M + H)⁺;

(実施例242) N-[4-[4-(フェニルアミノカルボニルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.37 g, 1.0mmol)、THF (5mL) ならびにフェニルイソシアネート (0.13 mL, 1.2mmol) を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.45 g、収率93%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 6.98 (1H, t, J= 7.7 Hz), 7.29 (2H, d, J= 7.7 Hz), 7.47 (2H, d, J= 7.7 Hz), 7.55 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.62 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.78 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.91 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.49 (1H, bs), 8.69 (1H, s), 8.77 (1H, s), 10.78 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 487 (M + H)⁺;

(実施例243) N-[4-[4-(アミノカルボニルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.37 g, 1.0mmol)、THF (5mL) ならびにトリメチルシリルイソシアネート (0.16 mL, 1.2mmol) を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.37 g、収率90%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 5.87 (1H, s), 7.48 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.64 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.76 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.48 (1H, d, J= 2.8 Hz), 8.61 (1H, s), 10.77 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 411 (M + H)⁺;

25

(実施例244) N-[4-[4-(エトキシカルボニルアミノカルボニルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.37 g, 1.0mmol)、THF (5m

L) ならびにエトキシカルボニルイソシアネート (0. 12 mL、1. 2 mmol) を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 47 g、収率97%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.14 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.93 (1H, s), 10.38 (1H, s), 10.79 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 483 (M + H)⁺; 483 (M + H)⁺;

10 (実施例245) N-[4-[4-[3-フルオロフェニル]アミノチオカルボニルアミノ]フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド
実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 37 g、1. 0 mmol)、THF (5 mL) ならびに3-フルオロフェニルイソシアネート (0. 15 mL、1. 2 mmol) を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 49 g、収率95%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 6.92 - 6.98 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 - 7.40 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.8 Hz), 10.01 (1H, s), 10.81 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 521 (M + H)⁺;

(実施例246) N-[4-(4-ニトロフェニル)チアゾール-2-イル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

25 2-アミノ-4-(4-ニトロフェニル)チアゾール (0. 40 g、1. 82 mmol)、DMA (5 mL) ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0. 47 g、2. 13 mmol) を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 71 g、収率96%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.12 (1H, bs), 8.20 (2H, d,

$J = 9.0$ Hz), 8.32 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 8.62 (1H, d, $J = 2.7$ Hz) ;

MS (FAB) m/z: 405 (M + H)⁺;

5 (実施例 247) N-[4-[4-[(3-メトキシフェニル) アミノカルボニルアミノ] フェニル]フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 192 で製造した N-[4-(4-アミノフェニル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0.37 g, 1.0 mmol)、THF (5 mL) ならびに 3-メトキシフェニルイソシアネート (0.16 mL, 1.2 mmol) を 10 使用して、実施例 236 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.50 g、収率 97%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 3.74 (3H, s), 6.55 - 6.58 (1H, m), 6.93 - 6.96 (1H, m), 7.16 - 7.21 (2H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.71 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.78 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 517 (M + H)⁺;

(実施例 248) N-[4-[4-(ベンジルアミノカルボニルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

20 実施例 192 で製造した N-[4-(4-アミノフェニル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0.37 g, 1.0 mmol)、THF (5 mL) ならびに ベンジルイソシアネート (0.15 mL, 1.2 mmol) を使用して、実施例 236 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.49 g、収率 98%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 4.32 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 6.65 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.23 - 7.27 (1H, m), 7.32 - 7.37 (4H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.67 (1H, s), 10.76 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 501 (M + H)⁺;

(実施例 249) N-[4-[4-[(2, 4-ジフルオロフェニル)アミノカルボニルアミノ]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例 192 で製造した N-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.37 g, 1.0 mmol)、THF (5 mL) ならびに 2, 4-ジフルオロフェニルイソシアネート (0.19 g, 1.2 mmol) を使用して、実施例 236 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.50 g、収率 96%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.00 - 7.06 (1H, m), 7.29 (1H, ddd, J= 11.4, 8.9, 2.7 Hz), 7.51 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.60 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.65 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.75 (2H, d, J= 8.7 Hz), 8.04 - 8.12 (1H, m), 8.32 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.46 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.51 (1H, s), 9.10 (1H, bs), 10.75 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 523 (M + H)⁺;

(実施例 250) N-[4-[4-(ベンゾイルアミノチオカルボニルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例 192 で製造した N-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.37 g, 1.0 mmol)、THF (5 mL) ならびにベンゾイルイソシアネート (0.16 mL, 1.2 mmol) を使用して、実施例 236 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.51 g、収率 96%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.56 (2H, t, J= 7.5 Hz), 7.68 (1H, t, J= 7.5 Hz), 7.74 - 7.76 (4H, m), 7.81 - 7.83 (4H, m), 7.92 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.00 (2H, d, J= 7.5 Hz), 8.36 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.50 (1H, d, J= 2.8 Hz), 10.83 (1H, s), 11.60 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 531 (M + H)⁺;

25

(実施例 251) N-[4-[4-(エトキシカルボニルアミノチオカルボニルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例 192 で製造した N-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.37 g, 1.0 mmol)、THF (5 mL)

L) ならびにエトキシカルボニルイソチオシアネート (0. 14 mL, 1. 2 mmol) を使用して、実施例 236 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 48 g、收率 96%) を得た。

5 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.71 (4H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.82 (1H, s), 11.29 (1H, s), 11.61 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 499 (M + H)⁺;

10 (実施例 252) N-[4-[4-(フェニルアミノチオカルボニルアミノ) フェニル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド
実施例 192 で製造した N-[4-(4-アミノフェニル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 37 g, 1. 0 mmol)、THF (5 mL) ならびにフェニルイソチオシアネート (0. 24 mL, 2. 0 mmol) を使用して、
15 実施例 236 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 45 g、收率 89%) を得た。
19 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 7.14 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.35 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.49 - 7.53 (2H, m), 7.57 - 7.61 (2H, m), 7.66 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.84 (1H, s), 9.89 (1H, bs), 10.81 (1H, s) ;
20 MS (FAB) m/z: 503 (M + H)⁺;

(実施例 253) N-[4-(3-アミノフェニル) チアゾール-2-イル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 234 で製造した N-[4-(3-tert-ブロトキシカルボニルアミノフェニル) チアゾール-2-イル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0. 20 g, 0. 43 mmol)、塩化メチレン (5 mL)、アニソール (0. 05 mL) およびトリフルオロ酢酸 (1 mL) を使用して、実施例 192 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 12 g、收率 78%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 5.15 (2H, bs), 6.52 - 6.55 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.06

- 7.12 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J= 8.9$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J= 8.9, 2.8$ Hz), 8.59 (1H, d, $J= 2.8$ Hz) ;

MS (FAB) m/z : 375 ($M + H$) $^+$; 374 (M) $^+$;

5 (実施例 254) $N - [4 - [4 - (2 - \text{ニトロフェニルアミノカルボニルアミノ}) \text{フェニル}] \text{フェニル}] - (2 - \text{クロロ}-5 - \text{ニトロフェニル}) \text{カルボキサミド}$

実施例 192 で製造した $N - [4 - (4 - \text{アミノフェニル}) \text{フェニル}] - (2 - \text{クロロ}-5 - \text{ニトロフェニル}) \text{カルボキサミド}$ (0.37 g, 1.0 mmol)、THF (5 mL) ならびに 2-ニトロフェニルイソシアネート (0.20 g, 1.2 mmol) を使用して、実施例 236 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.48 g、収率 90%) を得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 7.20 - 7.25 (1H, m), 7.59 (2H, d, $J= 8.8$ Hz), 7.65 (2H, d, $J= 8.8$ Hz), 7.69 (2H, d, $J= 8.8$ Hz), 7.70 - 7.74 (1H, m), 7.79 (2H, d, $J= 8.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J= 8.8$ Hz), 8.11 (1H, dd, $J= 8.4, 1.5$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J= 8.4, 1.5$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J= 8.8, 2.8$ Hz), 8.49 (1H, d, $J= 2.8$ Hz), 9.64 (1H, bs), 9.95 (1H, bs) ;

MS (FAB) m/z : 532 ($M + H$) $^+$;

20 (実施例 255) $N - [4 - (2 - \text{アミノ}-\text{チアゾール}-4 - \text{イル}) \text{フェニル}] - (2 - \text{クロロ}-5 - \text{ニトロフェニル}) \text{カルボキサミド}$

実施例 155 で製造した $N - (4 - \text{アセチルフェニル}) - (2 - \text{クロロ}-5 - \text{ニトロフェニル}) \text{カルボキサミド}$ (4.78 g, 15.0 mmol)、チオウレア (0.91 g, 12 mmol) ならびに 沃素 (1.52 g, 6.0 mmol) を使用して、参考例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (3.49 g、収率 62%) を得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 6.95 (1H, s), 7.04 (2H, bs), 7.70 (2H, d, $J= 8.7$ Hz), 7.80 (2H, d, $J= 8.7$ Hz), 7.90 (1H, d, $J= 8.8$ Hz), 8.34 (1H, dd, $J= 8.8, 2.7$ Hz), 8.48 (1H, d, $J= 2.7$ Hz), 10.75 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z : 375 ($M + H$) $^+$;

(実施例256) N-[4-[4-[(ピリジン-3-イル)アミノチオカルボニルアミノ]フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.37g、1.0mmol)、THF (5mL) ならびに3-ピリジルイソチオシアネート (0.16mg、1.2mmol) を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.45g、収率89%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.38 (1H, dd, J= 8.5, 4.8 Hz), 7.58 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.68 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.71 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.80 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.96 - 7.98 (1H, m), 8.33 (1H, dd, J= 4.8, 1.4 Hz), 8.36 (1H, dd, J= 8.9, 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J= 2.8 Hz), 8.63 (1H, d, J= 2.4 Hz), 9.92 (1H, bs), 10.11 (1H, s), 10.81 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 504 (M + H)⁺;

15 (実施例257) N-[4-[(ピリジン-3-イル)アミノチオカルボニルアミノ]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例180で製造したN-(4-アミノフェニル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.29g、1.0mmol)、THF (5mL) ならびに3-ピリジルイソチオシアネート (0.16mg、1.2mmol) を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.39g、収率91%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.37 (1H, dd, J= 8.1, 4.7 Hz), 7.46 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.68 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.90 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.95 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.31 - 8.36 (2H, m), 8.46 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.61 (1H, d, J= 2.1 Hz), 9.80 (1H, bs), 10.00 (1H, s), 10.74 (1H, s) ;

25 MS (FAB) m/z: 428 (M + H)⁺;

(実施例258) N-[4-[4-[(ピリジン-4-イル)アミノチオカルボニルアミノ]フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-

–5–ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 15 g、0. 40 mmol)、THF (5 mL)ならびに4–ピリジニルイソチオシアネート (0. 06 mg、1. 2 mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 19 g、收率94%)を得た。

5 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 7.59 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (2H, d, J = 5.2 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 8.42 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.23 (1H, bs), 10.81 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 504 (M + H)⁺;

10

(実施例259) N–[4–[(ピリジン–4–イル)アミノチオカルボニルアミノ]フェニル]–(2–クロロ–5–ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例180で製造したN–(4–アミノフェニル)–(2–クロロ–5–ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 12 g、0. 40 mmol)、THF (5 mL)ならびに4–ピリジニルイソチオシアネート (0. 06 mg、1. 2 mmol)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 16 g、收率94%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 7.47 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 8.42 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.8 Hz), 10.11 (1H, s), 10.19 (1H, s), 10.75 (1H, s) ;
MS (FAB) m/z: 428 (M + H)⁺;

(実施例260) N–[(6–tert–ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾチアゾール–2–イル]–(2–クロロ–5–ニトロフェニル)カルボキサミド

2–アミノ–6–tert–ブトキシカルボニルアミノベンゾチアゾール (4. 23 g, 25 15. 9 mmol)、DMA (40 mL)ならびに2–クロロ–5–ニトロ安息香酸クロリド (4. 21 g, 19. 1 mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (6. 09 g、收率85%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.50 (9H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.18 (1H, bs), 8.37 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz),

8.62 (1H, d, $J= 2.7$ Hz), 9.54 (1H, bs) ;

MS (FAB) m/z: 449 ($M + H$)⁺;

(実施例 261) N-[(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

実施例 260 で製造した N-[(6-tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾチアゾール-2-イル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド (5.46 g, 12.2 mmol)、アニソール (1 mL) およびトリフルオロ酢酸 (1.1 mL) を使用して、実施例 192 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (4.14 g、収率 97%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.08 (1H, dd, $J= 8.6, 2.0$ Hz), 7.55 (1H, bs), 7.68 (1H, d, $J= 8.6$ Hz), 7.92 (1H, d, $J= 8.9$ Hz), 8.39 (1H, dd, $J= 8.9, 2.7$ Hz), 8.62 (1H, d, $J= 2.7$ Hz) ;

MS (FAB) m/z: 349 ($M + H$)⁺, 348 (M)⁺;

15 (実施例 262) N-[(4-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

実施例 241 で製造した N-[(4-アミノフェニル)チアゾール-2-イル]-2-クロロ-5-ニトロフェニルカルボキサミド (0.50 g, 1.32 mmol)、メタンスルホニルクロリド (0.11 mL, 1.45 mmol)、ピリジン (5 mL) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.59 g、収率 99%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 3.03 (3H, s), 7.27 (2H, d, $J= 8.7$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.89 (2H, d, $J= 8.7$ Hz), 7.91 (1H, d, $J= 8.9$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J= 8.9, 2.7$ Hz), 8.60 (1H, d, $J= 2.7$ Hz), 9.88 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 453 ($M + H$)⁺;

(実施例 263) N-[(4-(4-アセチルアミノフェニル)チアゾール-2-イル)-2-クロロ-5-ニトロフェニル]カルボキサミド

実施例241で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)チアゾール-2-イル]-
(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.33g、0.88mmol)、
塩化アセチル(0.07mL、0.96mmol)、DMA(4mL)を使用して、実施
例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.35g、収率96%)を得た。

5 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 2.06 (3H, s), 7.64 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.84 (2H, d,
 J = 8.7 Hz), 8.37 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.8 Hz), 10.03 (1H, s) ;
MS(FAB) m/z: 417 (M + H)⁺;

(実施例264) N-[4-[(4-アミノカルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]
10 - (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例133で製造したN-[4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-
(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド・2塩酸塩(0.24g、0.65mmol)、
トリメチルシリルイソシアネート(0.11mL、0.78mmol)、THF(5mL)
を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.22g、収率8
15 4%)を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 3.05 (4H, m), 3.43 (4H, m), 6.05 (2H, bs), 6.98 (2H,
d, J = 8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.8
Hz), 8.41 (1H, s), 10.49 (1H, s) ;
MS(FAB) m/z: 600 (M + H)⁺;

20 (実施例265) N-[4-(2-アセチルアミノチアゾール-4-イル)フェニル]
- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例255で製造したN-[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]
- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.19g、0.50mmol)、
25 アセチルクロリド(0.04mL、0.55mmol)、DMA(5mL)を使用して、
実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.16g、収率78%)を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 2.17 (3H, s), 7.54 (1H, s), 7.77 (2H, d, J = 8.7 Hz),
7.79 - 7.93 (3H, m), 8.35 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.8 Hz), 10.81
(1H, s) ;

MS (FAB) m/z : 000 ($M + H$)⁺;

(実施例266) N-[3-(2-アセチルアミノ-チアゾール-4-イル)フェニル]-
-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

5 実施例233で製造したN-[3-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)フェニル]-
-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.12g, 0.33mmol)、
アセチルクロリド (0.03mL)、DMA (5mL) を使用して、実施例2に記載した
方法に従い、標記目的化合物 (0.10mg、収率70%)を得た。

10 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 2.17 (3H, s), 7.43 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.49 - 7.52 (1H,
m), 7.56 (1H, s), 7.65 - 7.68 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J = 8.8,
2.7 Hz), 8.41 - 8.42 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.78 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z : 000 ($M + H$)⁺;

(実施例267) N-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-
15 -(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例169で得られたN-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-
-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド塩酸塩0.2水和物 (3.74g, 10mmol)
を飽和重曹水 (20mL)、水 (80mL) ならびにヘキサン (10mL) 中に加え、1
時間懸濁攪拌した。一時間後、懸濁物を濾取、水洗後、乾燥し、標記目的化合物 (3.
20 0.5g、収率96%)を得た。

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 2.63 - 2.70 (1H, m), 2.79 (27H, t, J = 7.0 Hz), 3.12
- 3.18 (1H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.89 (1H, d, J =
8.8 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.65 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z : 320 ($M + H$)⁺;

25

(実施例268) N-[4-(2-フェニルアミノカルボニルアミノエチル)フェニル]-
-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例267で製造したN-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-
-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.32g, 1.0mmol)、THF (5mL)

ならびにフェニルイソシアネート (O. 13mL, 1. 2mmol) を使用して、実施例 236 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (O. 35g、収率 79%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.86 (2H, t, J= 7.3 Hz), 3.66 – 3.71 (2H, m), 6.88 (1H, t, J= 7.3 Hz), 7.21 (2H, t, J= 8.3 Hz), 7.37 (2H, d, J= 7.7 Hz), 7.64 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J= 8.9 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 8.9, 2.7 Hz), 8.44 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.46 (1H, s), 10.66 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 439 (M + H)⁺;

(実施例 269) N-[4-(2-フェニルアミノチオカルボニルアミノエチル) フェニル] – (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 267 で製造した N-[4-(2-アミノエチル) フェニル] – (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (O. 32g, 1. 0mmol) 、 THF (5mL) ならびにフェニルイソシアネート (O. 15mL, 2. 0mmol) を使用して、実施例 236 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (O. 35g、収率 78%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.87 (2H, t, J= 7.3 Hz), 3.70 – 3.72 (2H, m), 7.11 (1H, t, J= 6.2 Hz), 7.26 – 7.37 (6H, m), 7.66 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.72 (1H, bs), 7.90 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.45 (1H, d, J= 2.8 Hz), 9.57 (1H, bs), 10.67 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 455 (M + H)⁺;

20

(実施例 270) N-[4-(2-アミノカルボニルアミノエチル) フェニル] – (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 267 で製造した N-[4-(2-アミノエチル) フェニル] – (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (O. 32g, 1. 0mmol) 、 THF (5mL) ならびにトリメチルシリルイソシアネート (O. 16mL, 1. 2mmol) を使用して、実施例 236 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (O. 28g、収率 77%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.65 (2H, t, J= 7.2 Hz), 3.16 – 3.22 (2H, m), 5.42 (2H, s), 5.89 (1H, t, J= 5.5 Hz), 7.21 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.62 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.44 (1H, d, J= 2.7 Hz), 10.63

(1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 363 (M + H)⁺;

(実施例 271) N-[4-(2-フェニルカルボニルアミノチオカルボニルアミノエチル)

5 フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 267 で製造した N-[4-(2-アミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0.32 g, 1.0 mmol)、THF (5 mL) ならびにベンゾイルイソシアネート (0.16 mL, 1.2 mmol) を使用して、実施例 236 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.40 g、収率 84%) を得た。

10 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.96 (2H, t, J= 7.1 Hz), 3.83 - 3.89 (2H, m), 7.30 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.51 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.61 - 7.67 (3H, m), 7.87 - 7.93 (3H, m), 8.33 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 8.45 (1H, d, J= 2.8 Hz), 10.68 (1H, s), 10.93 (1H, s), 11.33 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 483 (M + H)⁺;

15

(実施例 272) N-[4-(2-エトキシカルボニルアミノチオカルボニルアミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 267 で製造した N-[4-(2-アミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0.32 g, 1.0 mmol)、THF (5 mL) ならびにエトキシカルボニルイソシアネート (0.14 mL, 1.2 mmol) を使用して、実施例 236 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.41 g、収率 92%) を得た。

15 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.21 (3H, t, J= 7.1 Hz), 2.89 (2H, t, J= 7.2 Hz), 3.76 - 3.81 (2H, m), 4.14 (2H, q, J= 7.1 Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.64 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.89 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.45 (1H, d, J= 2.7 Hz), 9.91 (1H, bs), 10.67 (1H, s), 10.96 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 451 (M + H)⁺;

(実施例 273) N-[4-[2-(ピリジン-3-イル) アミノチオカルボニルアミノ]

エチル] フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

実施例 267 で製造した N-[4-(2-アミノエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド (0.32 g, 1.0 mmol)、THF (5 mL)、3-ピリジルイソチオシアネート (0.16 g, 1.2 mmol) を使用して、実施例 25 36 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.41 g、収率 90%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.87 (2H, t, J= 7.3 Hz), 3.66 – 3.77 (2H, m), 7.27 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.36 (1H, dd, J= 8.1, 4.7 Hz), 7.65 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.91 – 7.98 (2H, m), 8.30 (1H, d, J= 4.7 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.44 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.57 (1H, d, J= 2.2 Hz), 9.70 (1H, bs), 10.67 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 456 (M + H)⁺;

(実施例 274) N-[4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル) フェニル] - (2-クロロ-5-ニトロフェニル) カルボキサミド

4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル) アニリン (0.22 g, 1.07 mmol)、DMA (3 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (0.26 g, 1.18 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.39 g、収率 92%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 6.89 (1H, m), 7.22 – 7.26 (1H, m), 7.57 (1H, d, J= 9.3 Hz), 7.79 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.98 (2H, d, J= 8.6 Hz), 8.35 (1H, dd, J= 8.9, 2.8 Hz), 8.50 (1H, d, J= 2.8 Hz), 8.53 (1H, d, J= 6.7 Hz), 10.80 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 600 (M + H)⁺;

(実施例 275) N-[3-(2-ヒドロキシエチル) フェニル] - (2-クロロ-5-

ニトロフェニル) カルボキサミド

N-3-(2-ヒドロキシエチル) アニリン (2.56 g, 18.7 mmol)、DMA (25 mL) ならびに 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド (4.31 g, 19.6 mmol) を使用して、実施例 2 に記載した方法に従い、標記目的化合物 (3.81 g、収率 64%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.72 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.61 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.66 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.34 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.64 (1H, s) ;

5 MS (FAB) m/z: 321 (M + H)⁺;

(実施例276) N-[4-[4-(N、N-ジエタンスルホニルアミノ)フェニル]フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例192で製造したN-[4-(4-アミノフェニル)フェニル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.37g, 1.0mmol)、THF (10mL)、トリエチルアミン (0.55mL, 4.0mmol)ならびにエタンスルホニルクロリド (0.31mL, 2.2mmol)を使用して、実施例235に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.22g、收率40%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.36 (6H, t, $J=7.1$ Hz), 3.68 (4H, q, $J=7.1$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=7.7$ Hz), 7.60 - 7.85 (6H, m), 7.92 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.66 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.50 (1H, s), 10.86 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 552 (M + H)⁺;

(実施例277) N-[4-(3-アセチルアミノフェニル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例253で製造したN-[4-(3-アミノフェニル)チアゾール-2-イル]- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0.22g, 0.60mmol)、アセチルクロリド (0.05mL, 0.7mmol)、DMA (5mL)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0.22g、收率86%)を得た。

25 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.06 (3H, s), 7.35 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.26 (1H, bs), 8.37 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 8.60 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.01 (1H, s) ;

MS (FAB) m/z: 417 (M + H)⁺;

(実施例278) N-[4-(3-メタンスルホニルアミノフェニル)チアゾール-2-イル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例260で製造したN-[4-(3-アミノフェニル)チアゾール-2-イル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.22g、0.60mmol)、
5 メタンスルホニルクロリド(0.05mL、0.7mmol)、ピリジン(5mL)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.18g、収率65%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 3.01 (3H, s), 7.17 (1H, d, J=7.6Hz), 7.41 (1H, t, J=7.6),
10 7.66 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.74 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.4), 8.38 (1H,
d, J=8.4 Hz), 8.61 (1H, bs), 9.84 (1H, s) ;
MS(FAB) m/z: 452 (M + H)⁺;

(実施例279) N-[4-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)フェニル]フェニル]-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

15 4-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)フェニル]アニリン(0.12g、0.45mmol)、DMA(5mL)ならびに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロリド(0.11g、0.53mmol)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.17g、収率85%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.01 (6H, s), 5.82 (2H, s), 7.35 (2H, d, J= 8.4 Hz),
20 7.77 - 7.85 (6H, m), 7.92 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J= 8.8, 2.7 Hz), 8.51
(1H, d, J= 2.7 Hz), 10.85 (1H, s) ;
MS(FAB) m/z: 262 (M)⁺;

(実施例280) N-(6-アセチルアミノベンゾチアゾール-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例261で製造したN-(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド(0.28g、0.80mmol)、アセチルクロリド(0.06mL、0.9mmol)、DMA(5mL)を使用して、実施例2に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.22g、収率69%)を得た。

- 137 -

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.09 (3H, s), 7.53 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.72 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.92 (1H, dd, J= 8.8, 1.7 Hz), 8.37 – 8.40 (2H, m), 8.64 (1H, d, J= 1.7 Hz) ;

MS (FAB) m/z: 391 (M + H)⁺;

5

(実施例281) N-(6-アミノカルボニルアミノベンゾチアゾール-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド

実施例261で製造したN-(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)- (2-クロロ-5-ニトロフェニル)カルボキサミド (0. 22 g, 0. 60 mmol)、トリメチルシリルイソシアネート (0. 01 mL, 0. 7 mmol)、THF (5 mL)を使用して、実施例236に記載した方法に従い、標記目的化合物 (0. 18 g、収率77%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 5.91 (2H, bs), 7.36 (1H, dd, J= 8.8, 2.2 Hz), 7.64 – 7.68 (1H, m), 7.92 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.18 (1H, bs), 8.38 (1H, dd, J= 8.8, 2.5 Hz), 8.63 (1H, d, J= 2.5 Hz), 8.72 (1H, bs) ;

MS (FAB) m/z: 392 (M + H)⁺;

(参考例1) 2-アミノ-4-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チアゾール

3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェナシルブロミド 9. 81 g をアセトン50 mLに溶解した溶液に、チオウレア 4. 56 g を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮後、飽和重曹水及び酢酸エチルを加え攪拌後、分液抽出した。抽出した有機総を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過濃縮した。濃縮残さにIPE及びヘキサンを加え、固化させた後、濾取乾燥し、標記目的化合物 8. 92 gを得た。

25 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) : δ (ppm) 1.44 (9H, s), 6.71 (1H, s), 7.26 (1H, s), 6.96 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.52 (1H, s)

(参考例2) 2-アミノ-4-(3-ピリジル)チアゾール

3-アセチルピリジン 4. 37 g、チオウレア 5. 49 g ならびにヨウ素 9. 16 g を

105°Cで30時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、水及びエーテルを加え攪拌し、固化していた反応物を碎き、濾取した。濾取した固体を飽和重曹水ならに酢酸エチル中に懸濁（水槽のpHを8以下に調整）させ、1時間攪拌後、固体を濾取乾燥し、標記目的化合物3. 6.9 gを得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) : δ (ppm) 7.16 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J=8.0, 4.8\text{Hz}$), 8.12 (1H, dt, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$), 8.45 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$), 9.00 (1H, m)

(試験例)

下記試験例において、各操作は特に明示がない限り、Molecular Cloning (Sambrook, J 10 .. Fritsch, E. F. 及び Maniatis, T. 著、Cold Spring Harbor Laboratory Press より 1989年に発刊) に記載の方法により行った。また、市販の試薬やキットを用いる場合には添付の指示書に従って使用した。

(試験例 1) PPAR γ モジュレータ活性の測定

(手順 1) ポリメラーゼ連鎖反応プライマーとなるDNAオリゴマーの化学合成

15 宿主を大腸菌とした場合のポリメラーゼ連鎖反応（以下「PCR」という）プライマーの設計にあたっては、ヒト PPAR γ 2 遺伝子配列 (GenBANK accession No. D83233) に基づいて行なった。ヒト PPAR γ 2 タンパク質をコードする遺伝子の上流域及び下流域には、該遺伝子の発現プラスミド pSG5 (Staratagene 社) の制限酵素部位 BamHI に挿入せしめるために必要な制限酵素 BgIII による認識配列を付加し、PCR プライマーとなる後記配列表の配列番号 1 及び 2 に示された 2 種のポリヌクレオチド（以下それぞれ「S1」、「AS1」という）を使用した。

(手順 2) PPAR γ 応答遺伝子配列を含むDNAオリゴマーの化学合成

20 PPAR γ を介した転写活性化能を測定する目的で、PPAR 応答配列を有するレポータープラスミドを構築するために、以下の後記配列表の配列番号 3 及び 4 に示された 2 種のポリヌクレオチド（以下「S2」、「AS2」という）を使用した。挿入するDNA断片の設計は、ラットにおけるアシル Co-A オキシダーゼのプロモーター領域の遺伝子配列 (J. D. Tugwood, EMBO J. 11(2), pp433-439 (1992)) に基づいて行なった。レポータープラスミド pGV-P2 (東洋インキ社製) に挿入せしめるために、S2 には制限酵素 NheI、AS2 には XbaI による認識配列を付加した。

(手順3) ヒトPPAR γ 発現プラスミドの構築

図2にPPAR γ 発現プラスミドの模式図を示す。

ヒト脂肪組織由来のcDNAライブラリー(Clontech社)を鑄型として、手順1で得られるPCRプライマーとなるDNAオリゴマーS1, AS1を用いて、PCRを耐熱性DNAポリメラーゼEx 5-Taq(宝酒造社)を用いて行ない、約1500塩基対(以下bp)のDNA断片が増幅された。各サイクルは、鑄型の変性のために94°Cで1分、PCRプライマーとなるDNAオリゴマーのハイブリッド形成のために55°Cで30秒、そして鎖の伸張のために72°Cで30秒のインキュベーションからなる。得られた約1500bpのDNA断片を制限酵素BgIIIで部分的に切断し、pSG5の制限酵素部位BamHIに挿入し、ヒトPPAR γ 発現プラスミドpSG5-hPPAR γ を得た。挿入10されたDNA断片はジデオキシヌクレオチド鎖終結法により、そのDNAの塩基配列がヒトPPAR γ 2であることを確認した。

(手順4) レポータープラスミドの構築

図3にPPAR γ 発現プラスミドの模式図を示す。

制限酵素NheI, Xholにより消化され、1.0%アガロースゲル電気泳動により精製された15ベクターpGV-P2消化物を調製した。試験例2で得たDNAオリゴマーS2, AS2を混合し、94°Cの湯浴中1分間インキュベートし、DNAの部分的アニーリングを解消したのち、25°Cで1時間インキュベートしてS2とAS2がアニーリングした2本鎖DNAを形成させた。その後、DNAポリヌクレオチドキナーゼ(東洋紡績社製)を用いて末端をリン酸化した後、先に調製したpGV-P2消化物と制限酵素部位NheI, Xholを用いて連結し、PPAR応答配列を有するレ20ポータープラスミドpGV-P2-PPREを得た。

(手順5) 動物細胞への遺伝子導入

手順3、手順4で得られたプラスミド用いて、大腸菌HB-101株を常法により、形質転換した。プラスミドを有するHB-101株をアンピシリン100 μ g/mlを含むL-broth培地(10gトリプトン(Difco)、5gイーストエクストラクト(Difco)、5g塩化ナトリウムをそれ25ぞれ1Lの水溶液に含む)にて、37°Cで17時間培養を行なった。その後、アルカリSDS法により、各々のプラスミドを精製し、動物細胞への遺伝子導入に用いた。pSG5-hPPAR γ 、pGV-P2-PPRE、LipofectAMINE試薬(GIBCO BRL社製)を混合し、ヒト骨肉腫細胞株MG63に一過性に遺伝子導入したのち、細胞を回収した。回収された細胞は96穴プレートに30000cells/wellになるように播種し、24時間CO₂インキュベータ(NAPCO)を用いて37°C、5

%CO₂、95%-RH の条件で培養した。

(手順 6) 転写活性化抑制能の測定

手順 5 で調整した細胞に、下記の化合物 A を 10nM (一例として化合物 A を示すが PPAR γ アゴニストであれば、これに限らない) 及び被験体を種々の濃度で細胞培養液に添加した
5 24 時間培養後、ルシフェラーゼ発光基質 LT2.0 (東洋インキ社) を、培地を取り除いた
培養プレートに添加し、ルミノメーター ARGUS50 (浜松ホトニクス社製) 又は Analyst (LjL
社製) を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定し、転写活性化抑制作用の用量依存曲線をグラフ化した。

(化合物 A 及びその製造方法)

10 化合物 A : N-[4-[2-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェノキシメチル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イルオキシ]フェニル]ベンツアミド
5-[4-[6-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン・ニ塩酸塩 400mg の無水 N,N-ジメチルホルムアミド 8mL の溶液に、トリエチルアミン 0.36mL 及びベンゾイルクロリド 0.10mL を滴下した。
15 この反応溶液を室温で一時間攪拌後、反応混合物より減圧下で溶媒を留去し、残査に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1 → 2 : 1 → 3 : 1 → 4 : 1)に付すと、白色粉末の目的化合物 2 47mg が得られた。

20 融点 : 200-204°C。

(手順 7) 転写活性化能の測定

手順 5 で調整した細胞に、被験体のみを種々の濃度で細胞培養液に添加した。24 時間培養後、ルシフェラーゼ発光基質 LT2.0 (東洋インキ社製) を、培地を取り除いた培養プレートに添加し、ルミノメーター ARGUS50 (浜松ホトニクス社製) 又は Analyst (LjL 社製) を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定し、転写活性化促進作用を用量依存曲線をグラフ化した。

(手順 8) IC₅₀ 及び EC₅₀ の算出

部分的アゴニストあるいは部分的アンタゴニストの EC₅₀ や IC₅₀ を定めるにあたり、これらの値を次のように定義する。即ち、図 1 に示すように、アゴニスト添加時の転写活性化値

を 100%、溶媒のみの転写活性化値を 0% とするとき、被験化合物単独で示す転写活性化能の最大値を E_{max} (%)、アゴニスト存在時の被験化合物の転写活性化抑制能の最大値を I_{max} (%) とする。そのとき、転写活性化能の測定において $E_{max}/2$ の値を示す被験化合物の濃度を EC_{50} として算出する。また、転写活性化抑制能の測定において $100-I_{max}/2$ の値を示す

5 被験化合物の濃度を IC_{50} として算出する。このようにして算出された IC_{50} 及び EC_{50} をモジユレータ活性の評価に用いた。

測定結果を表 1 に示す。

〔表 1〕

実施例番号	EC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)									
1	220	33	2	840	1.9	4	15	120	5	400	82
6	34.	160	7	270		8	260	5.9	10		71
16	34	7.5	20		15	26	2.1	6.3	29	4.4	230
30	1.9	12	35	25	30	37	510	15	38	250	45
39	39	40	40		57	41	11	77	44		84
46	810	54	47	420	38	49		180	50		110
51	6.6	120	52	5.6	210	54	4.7	340	57	260	
58	20	2.8	65		37	66	120		74	5.1	
76	120		78		84	79	68		81	760	23
82	260	400	85	28	91	86	11	710	87		33
89		400	96	22	650	97	360	790	99	34	680
101		61	102	43	490	103	8.8		104		270
105	87	710	106	49	360	107	88		108	57	59
110	15	190	111	79	27	112		14	116	11	55
117	8.7	120	118		8.6	119	21	36	120		13
122		7.6	124		8.1	125	19	240	126		14
127		11	128		35	129		26	130		11
138	130	20	140		110	151		12	152	8.7	42
153		49	154		81	155		9.8	156		100
157	760	23	158		82	159		11	160		110
164		0.6	171		48	174		9.4	175		99
176	11	66	177		94	178	16	330	179	780	56
181	5.6	20	188		33	189	0.7	3.6	190		36
191	4.2	30	193	31		194		330	195		18
196		990	197		280	218			219		8.3
220		18	221		34	222		160	223		89
224		79	225		190	226			227		81
228		130	229	160	46	230		19	231		60
232	610	56	233		28	234		19	235		19
238		9.3	239	44	52	256		12	257	120	130

258	25	259	0.7	31	267	60	268	25
269	30	273		13				

表1に示されるように、本発明の化合物は、PPAR γ モジュレータ活性を有し、糖尿病、退行期骨粗鬆症、肥満若しくはガン等の予防又は治療薬として有用である。

(試験例2) 骨芽細胞分化試験

5 本試験において、マウス骨髓初代培養細胞の培養には、非効化した牛胎児血清 (Hyclone 社、FBS, Lot. AHM9419) を 15% (v/v)、Penicillin - Streptomycin, Liquid (GIBCO BRL 社 Cat. No. 15140-122) を 1% (v/v) となるように混合した α -MEM 培地 (GIBCO BRL 社 Cat. No. 11900-024) (以下 15%-FBS- α MEM と略す) を用いた。本試験での培養はすべて CO_2 インキュベータ内 (37°C、95% 湿度、5% CO_2) で行った。

10 7 週齢雄性 BDF1 マウスを日本チャールスリバーより購入し、以下の実験に供した。マウスをエーテル麻酔下で頸動脈切断により放血死させ、左右大腿骨及び脛骨を摘出した。摘出した大腿骨及び脛骨の周囲の組織を除去した後、両端を切断した。調整した大腿骨及び脛骨に対し、15%-FBS- α MEM 1mL を入れた注射器の針を骨端部から挿入して、骨髓を押し出して採取した。セルストレーナー (Falcon 社) で濾過して採取した骨髓細胞を 25cm² 培養用プレート (SUMILON 社 Cat. No. MS-22050) に播種し、15%-FBS- α MEM 5mL でコンフルエンントになるまで 7 日間培養した。

15 上記の細胞を 0.05 % トリプシン-EDTA 溶液 (GIBCO BRL 社 Cat. No. 25200-056) 1mL で剥離させ、15%-FBS- α MEM 5mL を加え細胞を分散させた後、遠心分離により (25°C, 800 rpm, 4 分間) 細胞を回収した。回収した細胞を 15%-FBS- α MEM を用いて、80,000 cells/mL の細胞懸濁液を調製した。細胞懸濁液を 96 穴マイクロプレート (SUMILON 社) に、8,000 個/well になるように 100 μ L ずつ各ウェルに分注し、24 時間培養した。各ウェルには、化合物 A を終濃度 10nM になるように調製した 15%-FBS- α MEM を 96 μ L ずつ分注した。ウェルに対して、1) 被験体 1mM, 100 μ M 及び 10 μ M の DMSO 溶液を 15%-FBS- α MEM で 20 倍希釈したものを 4 μ L/well (最終濃度 1 μ M, 100nM および 10nM)、2) DMSO を 15%-FBS- α MEM で 20 倍希釈したものを 4 μ L/well (最終濃度 0.1% (v/v)) (コントロール群 I)、3) DMSO を 15%-FBS- α MEM で 20 倍希釈したものを 4 μ L/well (最終濃度 0.1% (v/v)) (コントロール群 II) 各々添加した。1 週間培養後、各群に対してアルカリホスファターゼ (ALP) 活性の測定を行った。

ALP 活性の測定は、以下のように行った。即ち、培養プレートの各ウェルの培地を全量除去した後、Dulbecco's リン酸バッファー (GIBCO BRL 社 Cat. No. 14190-144) 100 μ L で分注し除去することにより、各 well を 2 回ずつ洗浄した。0.67M ジエタノールアミン (和光純薬 Cat. No. 099-03112) 、0.67mM MgCl₂、0.1% (v/v) TritonX-100 (Sigma 社) を含む細胞溶解液を作製し、細胞溶解液を 50 μ L/well で分注し室温で 5 分、攪拌した。最終濃度 20% (v/v) Sapphire II (登録商標: TROPIX 社) 、最終濃度 6.7% (v/v) CDP-Star (TROPIX 社) になるように細胞溶解液と混合して ALP 基質溶液を作成し、ALP 基質溶液を 50 μ L/well 分注し、室温で 10 分間攪拌後、LjL 社製マイクロプレートマルチリーダーAnalyst を用いて発光強度を測定した。各プレートのコントロール群 I の測定値を 100 %、コントロール群 II の測定値を 0%とした際の、被験体添加群のアルカリ fosfataーゼ回復率 (%) を算出し、骨芽細胞の分化度を評価した。

脂肪細胞分化抑制の指標として、脂肪細胞染色を以下のように行った。培地を全量除去し、10% (v/v) ホルムアルデヒド水溶液 (固定液) を各 well に 60 μ L を加えて、細胞を 20 分間室温で静置した。固定液を全量除去し、0.2% (v/v) TritonX (Sigma 社) 水溶液を 60 μ L 各 well に分注し 5 分間室温で静置した。TritonX 水溶液溶液を全量除去し、60% (v/v) イソプロパノール水溶液に Oil Red O (Sigma 社) を 0.3% (w/v) になるように溶解した脂肪染色液を各 well に 60 μ L ずつ分注し、室温で 10 分間静置した。脂肪染色液を全量除去した後、60% (v/v) イソプロパノール水溶液 60 μ L を分注し除去することにより、各 well を 2 回ずつ洗浄した。プレートを顕鏡して、コントロール群 II と被験体添加群で染色された細胞の割合を比較し、被験体添加群は、コントロール群と比較して、脂肪細胞分化度が少ない事を確認した。

アルカリ fosfataーゼ回復率の結果を以下に示す。

〔表 2〕

実施例番号	1 μ M	100nM	10nM	実施例番号	1 μ M	100nM	10nM	実施例番号	1 μ M	100nM	10nM	実施例番号	1 μ M	100nM	10nM
2	63.0	60.5	20.7	3	21.9			5	70.0	26.4	3.0	6	24.0	15.0	
7	24.8	10.6		8	43.1	14.5		9	89.2	48.2	9.1	10	29.2		
11	53.1	15.4		12	59.7	22.3	17.7	13	77.1	31.4	10.6	14	46.4	20.0	13.8
15	50.4	36.2	18.0	16	46.3	23.6		17	56.4	52.7	18		55.1	48.5	
19		29.8		20		67.0	60.3	21		38.5	14.0	22	68.1	21.5	
23	49.1	16.6	1.3	24		76.6	42.0	25	24.4	12.0		26	44.3	19.5	
30	27.4	14.6	10.8	32	38.1			33	22.9	7.9		34	51.0	13.6	2.7

35	42.3	11.2		36	21.8	6.8		39	38.0			42	66.8	27.0	5.6
43		64.6	43.7	45	21.2			46	44.1	12.3		47	88.0	56.3	
48	56.3	24.9		51	56.4	6.0		52	71.2	18.9	13.9	53	89.0	99.2	87.2
54		54.1	41.5	58	27.4			61	28.2	14.3	10.6	62	53.7	25.9	13.2
63	48.3			64	29.6			65		32.1	18.4	77	36.2		
80	34.9			82	80.6	73.9	13.2	84	57.4	5.5	9.7	87	89.5	39.3	11.0
88	102.4	97.9	92.7	89	37.9	18.9	15.2	90	82.4	59.1		91	26.8	20.0	17.9
92	40.5	19.3	14.2	93	105.5	98.6	58.4	94	86.4	91.4	41.5	95	69.1	30.3	18.5
105	25.8			106	21.7			111	49.2	26.5	8.6	115	28.2	21.0	19.8
116	49.8	30.4		118	87.5	81.3	45.6	120	153.7	91.3	51.4	121	24.1		
122	212.4	123.7	27.8	123	34.0	14.5		124	143.5	84.8	43.7	126	45.1	6.4	
128	58.8	65.1	74.6	130	91.7	95.6	63.1	131		23.9		132	96.4	79.0	64.9
133	73.7	97.8	99.3	134	72.1	97.3	114.5	135	55.8	78.2	88.6	136	30.1		
137	38.7	93.8	62.9	138		119.7	70.4	139	31.8	59.6	12.4	142	21.7		
143	42.3	15.5		144	25.5			145	38.8	47.2	16.5	146	58.1	34.6	19.4
147	53.6	35.9	7.4	148	37.2	10.9	10.8	150	50.6			155		27.8	
161		24.6		163	67.9	73.5	15.0	164	76.7	69.9	25.3	165		51.0	21.6
166	85.9	22.0		167	102.8	32.1	15.0	168	43.1	28.6		169	78.3		
170	78.5	7.7		171	83.9	101.7	114.8	172	21.7	20.4		173	29.4	10.1	
174	22.4	46.3	29.0	176	20.6			177		88.1	96.8	180	55.0		
181	31.7			182		48.1	40.9	183	79.0	59.0	19.7	184	70.4	65.3	27.5
185	27.7			186		88.2	98.2	187	75.1	84.2	53.8	188	63.1	147.2	59.7
189		31.7		190	91.6	25.6		192	156.7	97.6	47.0	194	63.4	62.8	11.3
195	93.7	62.2	30.6	196		24.9	11.3	197	62.4	45.4	14.3	202	56.2	27.1	
203	53.7			204	89.3	74.5	38.0	205	98.3	64.7	33.7	206	46.3	55.6	32.5
207	47.3	66.8	28.8	208	51.9	48.8		209	45.4			211	23.4	16.9	
212	33.7	34.8		214	39.8			216	50.9	90.1	15.2	217	111.7	110.2	50.5
219	64.0	21.9		222	40.1			223	47.9			224	34.3		
225	55.1	18.3		227	55.7			228	70.8	16.7		230	29.1	20.5	
234	98.4	38.3	19.9	235	86.1	83.0	34.5	236	54.5	21.1	3.3	237	24.0	23.3	
238	32.0	9.3	9.7	243	87.4	38.7		244	57.5	9.3		245	136.0	53.2	73.0
246	57.9	39.7	14.2	247	84.1	39.8		248	74.7	56.8	25.9	249	55.8	29.9	32.5
252	36.5	13.2	31.7	253	27.1	18.1		254	34.7	28.1	35.3	255	23.9		
256	72.3	14.5		258	67.7	23.0		268	49.5	12.2	25.1	269	50.5	15.6	23.2
270	51.2			273	21.7			276	74.4	72.1	81.1				

表より明らかであるように本発明の上記実施例化合物は骨芽細胞の脂肪細胞化を抑制し、骨粗鬆症の予防又は治療薬として有用である。

(試験例 3) 脂肪細胞分化抑制試験

5 ラット白色脂肪細胞は、ホクドー社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれる細胞を実験に供した。増殖用メディウム、分化誘導用メディウムは、ホクドー社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれるメディウムを用いた。本実験の細胞培養は、全て CO₂

インキュベーター（37°C、95%湿度、5%CO₂）で培養を行った。

購入した細胞は到着後直ちに輸送用培地を全量抜き取り、増殖用メディウム 5ml (/25cm²-

フラスコ) を加えて、1日培養した。その後、増殖用メディウムを用いて 83,000cells/mL の細胞懸濁液を調整し、96 穴 I 型コラーゲンコートマイクロプレート (SUMILON 社) に

5 5,000cells/well (60 μL/well) になるように細胞懸濁液を分注した。ブランク群として、細胞を含まない増殖用メディウムのみを分注した well (ブランクウェル) を各プレートに設けた。

翌日、増殖用メディウムを全量除去し、分化誘導用メディウムを 147 μL/well ずつ加えた。更に 1) 被験化合物添加群には、被験化合物の 100 μM DMSO 溶液を分化誘導用メディ

10 ウムで 20 倍希釈したものを 3 μL/well (被験化合物最終濃度: 100nM, DMSO 最終濃度: 0.1% (v/v))、2) 対照群には、DMSO を分化誘導用メディウムで 20 倍希釈したものを 3 μL/well (DMSO 最終濃度: 0.1% (v/v)) 細胞を撒いたウェルに加えた。また、3) ブランク群には、DMSO を分化誘導用メディウムで 20 倍希釈したものを 3 μL/well (最終濃度 0.1% (v/v))、ブランクウェルに添加した。

15 5 日間培養した後、各ウェルの分化誘導用メディウムを全量除去し、10% (v/v) ホルムアルデヒド水溶液 (固定液) 60 μL を各ウェルに加えて、細胞を 20 分間室温で静置した。固定液を全量除去し、0.2% (v/v) TritonX (Sigma 社) 水溶液を 60 μL 各 well に分注し 5 分間室温で静置した。TritonX 水溶液溶液を全量除去し、60% (v/v) イソプロパノール水溶液に Oil Red O (Sigma 社) を 0.3% (w/v) になるように溶解した脂肪染色液 60 μL を各

20 well に分注し、室温で 10 分間静置した。脂肪染色液を全量除去した後、60% (v/v) イソプロパノール水溶液 60 μL を分注し除去することにより、各 well を 2 回ずつ洗浄した。その後、DMSO を各 well に 100 μL ずつ添加し、室温で 5 分間攪拌した。マルチプレートリーダー (LabSystems 社) を用いて、550nm の吸光度 (ABS550) を測定し、Oil Red O により染色された量を測定した。対照群の ABS550 測定値を 100%、ブランク群の ABS550 測定値を 0 として、被験体添加群の脂肪細胞分化度 (%) を算出した。

25 結果を下記表 3 に示す。

〔表 3〕

実施例番号	分化度 (%)						
10	51.1	20	57.7	21	63.0	23	57.7

24	59.1	25	84.0	31	77.2	49	71.0
58	51.7	62	68.5	64	85.5	75	88.6
77	68.0	87	75.2	88	63.3	93	62.9
94	68.8	118	53.6	120	79.8	122	78.4
124	84.2	126	75.2	128	35.4	130	64.0
132	28.9	143	84.9	146	78.2	149	80.3
155	82.7	163	48.0	165	85.8	171	43.0
174	68.8	177	14.0	180	59.1	184	46.6
186	56.3	190	64.2	191	63.4	192	17.6
193	62.4	194	37.1	195	36.5	196	53.4
197	45.7	198	48.2	199	35.8	200	44.1
201	46.9	202	35.4	203	32.6	204	38.3
205	39.8	206	30.6	207	32.7	208	35.1
209	40.1	210	47.6	211	37.3	212	44.0
213	47.4	214	31.7	215	45.2	216	32.1
217	21.0	218	31.7	219	36.6	220	38.4
221	40.2	222	48.6	223	35.0	224	40.9
225	45.9	226	42.0	227	39.7	228	17.5
229	62.7	230	48.9	231	20.1	232	45.4
233	47.4	234	60.5	235	3.6	236	47.1
237	46.9	238	64.0	239	52.8	240	35.2
241	57.9	242	57.6	243	41.1	244	45.0
245	36.1	247	54.0	248	64.4	249	61.9
250	40.8	251	39.9	252	36.7	253	55.7
254	52.8	255	55.0	256	38.2	257	59.8
258	39.0	259	56.5	260	84.6	265	80.8
266	63.5	267	47.3	268	54.8	269	52.9
270	45.9	271	45.4	272	41.7	273	47.9
275	47.9	276	14.9	278	68.6		

本発明の上記実施例化合物は、白色脂肪細胞の分化を抑制し、抗肥満剤として有用である。

(試験例4) レプチン産生促進能測定

5 脂肪採取にはHanks液を用いた。Hanks液は120mM NaCl, 4.8mM KCl, 0.74mM MgSO₄, 0.30mM Na₂HPO₄, 0.40mM KH₂PO₄, 20mM HEPES, 0.05% (w/v) Glucose, 2% (w/v) BSA (SIGMA社 Cat. No. A7888), 0.95mM CaCl₂, 4.17mM NaHCO₃, 1% (v/v) Penicillin – Streptomycin, Liquid (GIBCO BRL社 Cat. No. 15140-122)の混合液(pH 7.5)を濾過し、調整した。脂肪細胞は、Dulbecco's modified Eagle's 培地 (GIBCO BRL社 Cat. No. 11995-040)とDMEM/F-12 (GIBCO BRL社 Cat. No. 11320-033)を1:1 (v/v)で混合し、0.2% (v/v) Hanks液、0.2 μg/L Sodium

m Selenite (GIBCO BRL 社 Cat. No. 13012-018), 0.002% (v/v) Ethanolamine, 25mM HEPES および 1% (v/v) Penicillin - Streptomycin, Liquid (GIBCO BRL 社 Cat. No. 15140-122) を添加して調整した培養用培地を用いて培養した。他の試薬は可能な限り特級試薬を用いた。本実験では、全て CO₂ インキュベーター (37°C, 95% 湿度、5% CO₂) で培養を行った。

5 Wister Imanichi ラット雄、6 週齢を断頭により屠殺し脱血後、副睾丸脂肪組織を摘出し、37°C に保温した Hanks 液中で血管を除去し秤量後、鉄で細断した。調整後の脂肪組織に 1 0mg collagenase (和光純薬、034-10533) を含む Hanks 液 1mL を添加、50mL チューブに移し、37°C, 90rpm、50 分間緩やかに振蕩しつつインキュベートし細胞を均一に分散させる。2 0mL Hanks 液を添加して、200 μm ナイロン・メッシュで濾過し、未消化の組織片を除去した

10 1000rpm、1 分間、室温で遠心することにより、浮遊している脂肪細胞を沈殿物及び下層と分離した。沈殿物及び下層 22mL をゾンデで吸い取り、浮遊している脂肪細胞を回収した。同様の操作を Hanks 液で 2 回、培養用培地で 4 回行った。操作後の脂肪細胞に予め秤量した脂肪組織 1g に対し、60mL の割合で培養用培地を加え、脂肪細胞を懸濁した。懸濁液を 96 穴マイクロプレート (旭テクノガラス社) に培養用培地 100 μL ずつ分注した。被験体添加群には、200 μM, 20 μM, 2 μM 及び 0.2 μM の DMSO 溶液を 1 μL/well (最終濃度 1 μM, 100nm, 10nM 及び 1nM) ずつ添加した。対照群として DMSO を 1 μL/well (最終濃度 0.1% (v/v)) ずつ添加した。プレートは CO₂ インキュベーターで 1 時間以上静置し、37°C に平衡化した。平衡化後、プレートに対して、水浴中でマグネティックスターで攪拌し 37°C を保った懸濁液を 100 μL/well ずつ分注した。24 時間培養後、マイクロプレート用濾過装置 MultiScreen (MILLIPORE 社 MADV-N65) で濾液を回収し、Rat Leptin 測定キット-IBL (免疫生物研究所 Cat. No. 17195) を用いて Leptin 濃度を ELISA 法にて測定した。Leptin 產生促進作用は定量した培養液中の Leptin 濃度から以下に示す計算式により求めた。

15 Leptin 產生促進活性 (%) = (A/B) × 100

A: 被験化合物添加群の Leptin 濃度

20 B: 対照群の Leptin 濃度

25 Leptin 產生促進作用の測定結果を下記表 4 に示す (単位は%)。

[表 4]

実施例 番号	1 μM	100nm	10nm	1nm	実施例 番号	1 μM	100nm	10nm	1nm
2	113.3				162	110.7			

- 148 -

6	108.1	110.7			163	123.7	117.5	117.1	107.5
7		113.8			166	113.6	114.7		
10	118.2				169		111.6		
20	125.5	154.7	135.3	130.5	170		117.1		
21	129.7	149.7	119.9	116.2	171	126.7	128.1	115.4	113.2
23	109.8	158.1	138.0	133.9	173	118.8			112.4
24	144.1	142.6	121.4	112.2	174		127.0	123.1	117.7
25		156.3	117.9	112.7	176		110.1		
26		114.7			177	144.6	133.7	120.9	
28	107.7	120.3			178	117.4			
29	141.7				182		111.6	110.3	
31		116.9			183		112.5		
36		120.4			184		122.6	122.4	
39	118.8	109.2			185	123.4	131.7	121.9	
42	127.0				186	133.1	116.8	117.9	
43	111.3	112.0			187		126.2	113.3	
49	120.8	132.9	130.7		188				110.2
50	108.7	119.4	123.7	118.4	192	112.1	121.7	121.7	
52				110.6	195	120.2	122.7	114.2	
54	113.4				198	111.3	111.3		
55		112.8	114.9	115.6	200	116.9			
62		132.2	115.4	119.1	201	112.2	114.2		
64		118.7	112.0	110.3	202	137.2	133.1	135.6	
75		117.5			203	133.9	124.8	134.6	
77	113.4	129.9	109.7	108.3	204	133.3	143.4	128.8	
78	113.8	126.2			205	119.5	122.6	123.2	
82	111.1	108.5			206	118.8	112.1		
83		125.6			207	115.9	109.6	107.3	
86		110.5			208		110.6		
87	115.2	113.4			209	117.2	111.0		
88	114.9	118.8			212	111.6			
89		123.2			214	124.7	125.1	112.4	
91	113.6	110.2			216	117.4	112.1	112.9	
92		115.6			217	121.2	116.7	115.9	
93	113.5				219	117.4	119.0	112.6	
94	115.9	110.0			220	111.3			
98	117.0	110.1			222	113.5	109.4	110.5	
99	113.9				223	115.9	115.2	109.0	
101	117.2				224	113.0	112.0	109.6	
109	112.4				225	117.2	108.5	106.9	
118	134.0	126.7	114.6	114.0	226			111.2	
120	120.7	118.9	110.4	107.5	228	111.5	121.7	118.7	
121		114.0			230			110.1	
122	128.5	128.5			231		154.9	128.3	

124	123.7	145.5	113.0	112.8	233		120.8	111.7	
126	141.5	120.6	109.4		235	142.6	121.3	110.8	
127	114.8				236			112.0	
128	137.3	130.8	108.8		242		111.1		
130	116.2	123.0			245	110.7		111.0	
132	127.2	119.3	137.4	123.0	246		113.3	111.1	
138	111.3				249	110.6	112.9	113.7	
140		114.4			251		107.2	110.8	
146	126.5	137.9	112.2		252	107.6	112.7	110.1	
149	116.9	111.0			254	108.9	106.0	111.4	
151	112.7	112.9			258	111.8	114.0	120.0	
152		116.4			259		109.9	111.3	
153	112.6				267		110.3	117.5	
154	116.9	109.5			270			118.4	
155	114.3	129.7			271		115.2	120.6	
156	111.8	117.6			276	116.6	122.9	111.5	108.3
161	131.3								

表4より明らかであるように本発明の化合物は顕著なレプチン産生促進能を有し、食欲抑制作用による抗肥満剤として有用である。

(試験例5) 酢酸取り込みを指標とした分化抑制試験

5 マウス前脂肪細胞株 3T3-L1(ATCC CCL-92.1)を、下記の条件で継代培養したものを試験に用いた。即ち、先ず基礎培地として、Dulbecco's modified Eagle's (DMEM) 培地(日本製薬社)に、グルコースを最終濃度 4.5 g/L、D-ビオチンを最終濃度 8 mg/L、パントテン酸を最終濃度 4 mg/L、ストレプトマイシン硫酸塩を最終濃度 50 mg/L、ペニシリン-G を最終濃度 100,000 units/L、HEPES (pH7.2)を最終濃度 10mM、及び、L-グルタミンを最終濃度 0.5 84g/L となるよう各々添加した培地を調整した。次いで基礎培地に 10% (v/v) の非動化牛胎児血清 (FBS) (PAA 社 Lot. 07347) を添加した培地の中で維持継代した。なお、本実施例において、培養は全て CO₂ インキュベータ、37°C、10% CO₂ 条件下で行った。

継代培養した 3T3-L1 を BioCoat Collagen I 96-well white/clear plate (BECTON DICKINSON 社) に 1wellあたり細胞を 4900 個播種し基礎培地に 10% (v/v) の非動化 (FBS) を添加した培地の中で 10 日間培養した。

その後培地を、基礎培地に、非動化 FBS を最終濃度 5 %、インスリン (Sigma 社) を最終濃度 10 μg/mL、イソブチルメチルキサンチン (Aldrich 社) を最終濃度 0.5mM、及び、デキサメタゾン を最終濃度 1 μM となるよう各々加えた分化誘導培地と交換し、1) ジメチル

スルホオキシド 0.01 % (v/v) の存在下、2) 被験薬物の 1mM ジメチルスルホオキシド溶液 0.01 % (v/v) の存在下 (被験薬物の最終濃度 0.1 μM) で 4 日間培養した。さらに培地を、基礎培地に、非動化 FBS を最終濃度 5 %、及び、インスリンを最終濃度 100 ng/mL となるよう各々加えた維持培地に交換し 2 日間培養した。

5 被験薬物の分化抑制効果は、培養後の細胞の [2-¹⁴C] 酢酸取り込みを指標にして評価した。即ち、脂肪細胞の培養上清を除去し、基礎培地に、[2-¹⁴C] 酢酸 (アマシャム社 1.85 GBq / mmol) を最終濃度 7.4 KBeq/mL、非動化 FBS を最終濃度 5 %、及び、インスリンを最終濃度 100 ng/mL となるよう各々加えた培地を 50 μL/well 添加し 1 時間培養した。PBS (-) で洗浄後、乾燥し、Scintillation cocktail (Hewlett-Packard 社 MICROSCINT-20 PACKARD) を 100 μL/well 加え、Packard TopCount microplate Scintillation counter (Hewlett-Packard 社 PACKARD) にて放射能を測定し、[2-¹⁴C] 酢酸取り込み量を算出した。

算出された [2-¹⁴C] 酢酸取り込み量を基に、1) ジメチルスルホオキシド 0.01 % (v/v) の存在下の [2-¹⁴C] 酢酸取り込み率を 100% として、被験薬物存在下の [2-¹⁴C] 酢酸取り込み率を以下の計算式によって求めた。

15 Value = 被験薬物存在下の [2-¹⁴C] 酢酸取り込み量 (cpm)

Cont = コントロール (0.01 % ジメチルスルホオキシド) の [2-¹⁴C] 酢酸取り込み量 (cpm)

$$[2-^{14}\text{C}] \text{ 酢酸取り込み率 (\%)} = 100 \times (\text{Value}) / (\text{Cont})$$

各被験薬物の試験結果を表 5 に示す。

〔表 5〕

実施例番号	取込 rate (%)						
1	64.0	2	42.7	3	68.9	4	92.5
5	43.4	6	55.8	7	65.0	8	47.2
9	59.9	10	85.3	11	67.3	12	66.4
13	93.0	14	82.1	15	78.4	16	83.7
17	91.9	18	53.8	19	64.8	20	65.9
21	70.3	22	51.5	23	59.5	24	66.1
25	66.3	26	87.5	27	66.0	28	87.8
29	68.6	30	60.1	31	85.9	32	60.5
33	86.1	34	60.8	35	71.5	36	29.2
37	38.6	38	82.0	39	62.5	40	45.3
41	53.8	42	60.0	43	56.7	44	67.6
45	68.9	46	67.0	47	63.1	48	70.3
49	69.6	50	61.4	51	57.5	52	52.3

53	76.2	54	51.3	55	55.4	56	32.4
57	58.4	59	36.3	60	68.8	61	74.8
62	82.9	63	85.5	64	96.2	65	63.4
66	70.7	67	70.2	68	67.9	69	57.0
70	70.2	71	65.8	72	76.7	73	81.5
74	70.4	75	80.1	76	54.3	77	62.7
78	68.2	79	41.5	80	83.3	82	83.0
83	75.6	84	59.5	85	67.1	86	51.7
87	57.1	88	56.4	89	58.1	90	60.5
91	85.8	92	63.0	93	90.3	94	80.4
95	86.3	96	98.7	98	89.1	101	78.3
102	76.8	103	72.1	104	89.8	105	89.4
106	82.0	107	71.3	108	87.7	109	64.6
110	84.6	111	61.2	112	82.3	113	84.6
114	79.0	116	95.1	117	87.0	118	79.6
119	65.7	120	64.6	121	81.0	122	75.4
123	96.2	124	60.0	136	88.9	139	59.2
140	72.4	141	78.7	142	74.4	143	60.1
144	82.2	145	87.6	146	60.0	147	76.2
148	75.3	149	76.5	150	82.9	151	62.3
152	69.6	153	70.2	154	67.4	178	66.2

本発明の化合物は、脂質合成に対して抑制効果を示し、肥満の治療および予防薬として有効である。

(試験例6) 血糖降下試験

5 下記試験例において、特に記載のない場合、マウスの飼育は、個別に行い、飲水及び摂餌は自由摂取とし、その際の紛餌はF2（船橋農場）を用いた。又、血糖値の測定は、体重測定後、マウスの尾静脈よりヘパリンコートしたガラス管で採血した血液を用い、グルコローダ GXT (A&T 社) を用いて測定した

雄性 KK マウス（日本クレアより購入）を、6 週齢で購入後、馴化期間および試験期間に
 10 わたり飼育し、19 週齢まで飼育した。各マウスは、血糖値を測定し、高血糖の発症を確認した。血糖値が 350mg/dl 以上になっている個体を選抜し、実験に供する個体を選んだ。選別したマウスは、対照群及び被験化合物投与群（1群 n=6）の各群とし、その際、各群間で体重・血糖値の分布に差が出ないよう個体を各群に分けた。

対照群には、粉餌による通常の飼育を行い、被験化合物投与群には、粉餌(F2)に被験化
 15 合物（最終濃度：0.3 重量%）を加えて調製した混餌を用いて各群を1週間飼育した。

一週間飼育後、血糖値を測定した。結果を表6に示す。

〔表6〕

Group	plasma glucose on Day7		% of inhibition (vs. control)
Control	568	± 47	
実施例 18 の化合物	315	± 14	55

Data is shown as Mean±SEM (n=6).

表より明らかであるように、本発明の化合物を添加した群において顕著な血糖値の低下が認められた。本発明の化合物は、糖尿病の治療薬として有用である。

(試験例 7) 脂肪取込促進試験

ラット白色脂肪細胞は、ホクドー社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれる細胞を実験に供した。増殖用メディウム、分化誘導用メディウムは、ホクドー社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれるメディウムを用いた。本実験の細胞培養は、全て CO_2 インキュベーター (37°C、95%湿度、5% CO_2) で培養を行った。

購入した細胞は到着後直ちに輸送用培地を全量抜き取り、増殖用メディウム 5ml (/25cm²- フラスコ) を加えて、1 日培養した。その後、増殖用メディウムを用いて 83,000cells/mL の細胞懸濁液を調整し、96 穴 I 型コラーゲンコートマイクロプレート (SUMILON 社) に 5,000cells/well (60 μ L/well) になるように細胞懸濁液を分注した。ブランク群として、細胞を含まない増殖用メディウムのみを分注した well (ブランクウェル) を各プレートに設けた。

翌日、増殖用メディウムを全量除去し、分化誘導用メディウムを 147 μ L/well ずつ加えた。更に 1) 被験化合物添加群には、被験化合物の 100 μ M DMSO 溶液を分化誘導用メディウムで 20 倍希釈したものを 3 μ L/well (被験化合物最終濃度: 100nM, DMSO 最終濃度: 0.1% (v/v))、2) 対照群には、DMSO を分化誘導用メディウムで 20 倍希釈したものを 3 μ L/well (DMSO 最終濃度: 0.1% (v/v)) 細胞を撒いたウェルに加えた。また、3) ブランク群には、DMSO を分化誘導用メディウムで 20 倍希釈したものを 3 μ L/well (最終濃度 0.1% (v/v))、ブランクウェルに添加した。

5 日間培養した後、各ウェルの分化誘導用メディウムを全量除去し、10% (v/v) ホルムアルデヒド水溶液 (固定液) 60 μ L を各ウェルに加えて、細胞を 20 分間室温で静置した。

固定液を全量除去し、0.2% (v/v) TritonX (Sigma 社) 水溶液を 60 μ L 各 well に分注し 5 分間室温で静置した。TritonX 水溶液溶液を全量除去し、60% (v/v) イソプロパノール水溶液に Oil Red O (Sigma 社) を 0.3% (w/v) になるように溶解した脂肪染色液 60 μ L を各 well に分注し、室温で 10 分間静置した。脂肪染色液を全量除去した後、60% (v/v) イソブロパノール水溶液 60 μ L を分注し除去することにより、各 well を 2 回ずつ洗浄した。その後、DMSO を各 well に 100 μ L ずつ添加し、室温で 5 分間攪拌した。マルチプレートリーダー (LabSystems 社) を用いて、550nm の吸光度 (ABS550) を測定し、Oil Red O により染色された量を測定した。対照群の ABS550 測定値を 100%、ランク群の ABS550 測定値を 0 として、被験体添加群の脂肪細胞分化度 (%) を算出した。

5 10 結果を下記表 7 に示す。

〔表 7〕

実施例番号	分化度 (%)						
1	121.0	2	127.2	3	125.5	4	128.4
7	120.5	8	113.6	9	116.2	12	120.0
13	126.6	14	121.2	15	123.5	16	135.7
17	114.4	18	114.8	22	127.2	28	110.9
29	110.6	30	138.6	32	114.6	33	126.8
34	140.0	35	121.8	36	111.0	37	114.2
38	136.7	40	121.6	41	118.1	43	117.5
46	124.1	47	141.2	48	131.4	51	129.0
52	133.2	54	118.3	56	113.8	59	121.3
60	110.5	63	119.8	65	111.7	66	113.0
68	116.0	69	135.0	70	122.1	72	123.8
73	113.0	80	118.1	82	114.5	83	114.5
84	151.4	85	125.4	90	131.2	95	115.4
96	123.3	99	119.0	102	113.6	104	114.8
106	112.6	113	110.7	114	118.0	115	147.2
116	123.6	117	122.5	119	134.7	121	136.3
123	148.1	125	132.0	127	112.3	131	131.6
133	140.7	134	120.4	135	128.0	136	129.4
137	150.2	138	126.3	141	133.2	142	112.5
145	140.6	147	115.5	148	118.6	150	136.6
151	118.1	152	112.7	153	110.1	154	123.8
157	115.7	159	123.3	160	128.2	161	113.4
162	169.8	164	125.1	166	115.3	168	140.0
169	114.9	170	114.9	172	119.5	173	134.0
175	113.9	176	117.9	179	128.5	181	128.0

182	122.4	183	117.5	187	112.7	189	132.8
246	119.5	261	128.8	262	167.3	263	153.8
264	111.5	277	123.1	280	190.3	281	200.0

表より明らかであるように、本発明の上記実施例化合物は、脂肪の取込を促進し、抗糖尿病薬として有用である。

(試験例 8) ヒト大腸癌細胞のコロニー形成抑制作用

5 ヒト大腸癌細胞の培養液は 10%の非動化牛胎児血清を含む D-MEM/F-12 (GIBCO 社) 培養液を用いた。即ち、内径 100 mm の細胞培養用プラスチックシャーレにコンフルエントの状態に生育したヒト大腸癌細胞 COL-2-JCK (日本実験動物研究所より購入) を EDTA (エチレンジアミン四酢酸) ならびに 0.05%トリプシン液を用いてシャーレより剥がし、培養液 (D-MEM/F-12) を用いて 100 細胞 / mL の細胞希釈液を調整した。

10 細胞希釈液を細胞培養用 6 穴プラスチックプレートの各ウェルに 3 mL ずつ播種した (300 細胞 / ウェル)。各ウェルに DMSO に溶解した被験化合物を被験化合物の最終濃度 1 μ M、DMSO の最終濃度 0.1%となるように添加し、対照群用のウェルには DMSO のみを最終濃度 0.1%となるように添加した。

15 各ウェル中の細胞に対し、5% CO₂ 存在下 37°Cで 10 日間培養を行った。培養終了後、各ウェルをダルベッコ - リン酸緩衝生理食塩水 (二価イオン -) にて 1 回洗浄した。次いで、各ウェルに対し、0.02%クリスタルバイオレット含有 10%中性ホルマリン液を 1.5 mL 添加して 5 分間放置し、細胞を固定染色した。固定染色後の細胞は水で洗浄した後風乾し、画像解析装置 PCA-11 (システムサイエンス社) を用いて固定染色された癌細胞由来コロニーの面積の総和 (mm²) を算出した。算出した値から以下に示す計算式によりコロニー形成抑制率を求めた。

$$\text{コロニー形成抑制率 (\%)} = (1 - A/B) \times 100$$

A: 試験化合物 1 μ M 添加群のコロニー面積総和値

B: 対照群のコロニー面積総和値

結果を下記表 8 に示す。

25 [表 8]

実施例番号	抑制率 (%)						
2	8.0	3	27.0	4	62.0	5	26.0

6	22.0	7	24.0	9	29.0	11	15.0
14	16.0	15	14.0	16	48.0	17	30.0
20	37.0	29	41.0	30	42.0	32	39.0
33	60.0	34	41.0	35	15.0	37	52.0
38	99.9	39	48.0	40	35.0	41	55.0
44	35.0	45	32.0	47	18.0	51	15.0
52	17.0	55	8.0	56	6.0	57	5.0
59	94.0	67	31.0	69	84.0	72	39.0
75	65.0	77	1.0	88	8.0	90	47.0
92	15.0	93	44.0	95	1.0	96	17.0
97	3.0	98	25.0	99	32.0	100	50.0
101	32.0	102	26.0	104	22.0	114	22.0
118	41.0	120	44.0	141	47.0	143	25.0
147	19.0	150	41.0	152	24.0		

本発明の化合物は、顕著なコロニー形成抑制活性を示し、ガンの予防又は治療剤として有用である。

(試験例9) サイトカイン産生量抑制能測定

5 マウス単球マクロファージ系細胞 RAW264.7 (ATCC TIB71) は大日本製薬より購入した。RAW264.7 細胞の培養は Dulbecco's modified Eagle's 培地 (DMEM 培地 ; GIBCO 社 Cat. No. 11995-040) に牛胎児血清 (MOREGATE 社 lot 474030) を最終濃度 10% (v/v)、ペニシリン G (GIBCO 社) を最終濃度 50units/mL、ストレプトマイシン (GIBCO 社) を最終濃度 20 μ g/mL を加えた培地を用いて、CO₂ インキュベーター (37°C、95% 湿度、5% CO₂) で行った。

10 RAW264.7 細胞 (83,000cells/mL) を、96 穴マイクロプレートに 60 μ L ずつ分注した (5,000cells/well)。CO₂ インキュベーターで 4 時間培養後、LPS (Sigma 社) 25ng/mL を含む DMEM 培地を各ウェルに 40 μ L ずつ (LPS 最終濃度 10ng/mL となる) 添加した。被験化合物は 1mM の DMSO 溶液を、DMEM 培地で 20 倍希釈した後、2 μ L/well (被験化合物の最終濃度 1 μ M) で細胞に添加した。このとき、対照として、最終濃度 10ng/mL の LPS を添加した細胞又は LPS を添加しない細胞に、DMSO を DMEM 培地で 20 倍希釈した後、2 μ L/well 添加した。CO₂ インキュベーターで 15 時間培養後、培養上清を回収し、mouse TNF- α ELISA kit Quantikine M (R&D Systems 社) を用いて、培養上清中の mTNF- α の量をキット付属の実験プロトコールに従って測定した。

被験化合物の TNF α 産生抑制能は以下の式に従って算出した。

15 A:被験化合物存在下の TNF α 量

B:LPS 無添加の対照における TNF α 量

C:LPS10ng/mL 添加の対照における TNF α 量

$$\text{TNF } \alpha \text{ 産生抑制能 (\%)} = 100 - (A - B) / (C - B) \times 100$$

結果を下記表 9 に示す。

5 [表 9]

実施例番号	抑制能 (%)						
2	24.5	3	17.0	4	18.5	8	18.9
9	34.0	12	21.8	13	16.2	16	19.0
18	16.8	23	24.4	24	30.1	29	22.9
32	19.8	34	15.2	36	18.0	37	16.0
39	29.8	40	27.1	41	30.0	42	18.8
43	17.7	44	18.0	46	30.7	47	16.7
52	16.2	53	15.6	54	16.8	55	15.3
61	22.6	62	20.5	67	23.2	68	15.2
81	32.0	88	28.0	90	19.4	93	15.6
94	34.8	111	28.7	114	16.8	118	16.4
123	15.1	128	28.8	134	16.4	135	16.6
138	17.8	139	42.7	141	15.9	149	18.8
150	16.2	157	38.6	165	15.7	175	15.7
182	32.8	184	15.0	188	24.2	189	16.3
190	33.8	192	27.9	194	18.4	195	16.1
196	15.3	197	21.6	199	20.8	203	27.1
204	32.7	205	34.9	206	27.5	207	27.1
208	26.3	209	26.9	211	27.6	212	31.2
214	20.1	216	30.6	217	28.7	218	20.3
219	21.7	220	16.3	223	28.2	224	22.4
234	32.5	235	40.2	241	28.0	244	26.5
245	34.6	246	18.0	248	19.1	251	29.0
252	19.3	253	29.0	254	44.3	271	25.2
273	19.9	276	28.5				

上記表より明らかであるように、本発明の上記実施例化合物は、顕著な TNF α 産生抑制能を示し、抗炎症剤として有用である。

(試験例 10) 肝障害抑制試験

10 5匹の Balb/c マウス (雌、6-8 週齢) を一つの群とし、尾静脈中に、コンカナバリン A (ConA) の生理食塩水溶液 (2.0 mg/mL) を、10mL/kg の割合で注射することにより、各マウスに肝障害を誘発させた (Hepatology, 21, 190-198 (1995))。

被験化合物を、10 mg/mL となるように、0.5% CMC 末含有蒸留水に懸濁し、この懸濁液を 10 mL/kg の割合で、ConA 注射の 30 分前に、マウスに経口投与した (A 群)。

これとは別に、被験化合物の懸濁液の代わりに、0.5% CMC 末含有蒸留水を経口投与した群 (B 群)、及び、一切投与を行わない群 (C 群) を設けた。

5 ConA 注射から 24 時間後に、マウス腹大動脈より血液を採取し、ヘパリン混和にて、血漿を分離した。この血漿について、Nagakawa らの方法 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 264, 496-500 (1993)) に従って、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (AST) 値、及びグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (ALT) 値を測定した。

得られた測定値から、下記の式に従って、ConA 注射による AST 値及び ALT 値の上昇に対する抑制率を算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = [1 - [(A - C) / (B - C)]] \times 100$$

A : A 群の AST 値または ALT 値の平均値

B : B 群の AST 値または ALT 値の平均値

C : C 群の AST 値または ALT 値の平均値

15 結果を表 10 に示す

表 10 被験物質の肝障害抑制率 (予防作用)

実施例番号	AST (%)	ALT (%)									
1	19.0	40.1	2	4.1	64.5	8	56.0	57.0	10	49.0	55.9
15	54.0	39.0	16	21.4	44.4	18	24.1	39.8	20	77.0	67.2
35		12.4	37		20.7	49	61.0	59.0	53	1.7	22.0
59	20.5	18.7	88	57.0	42.3	105	27.5	22.4	106	105.8	113.6
114	50.5	32.8	114	47.0	40.0	118	45.0	55.8	136	12.0	13.1
139	48.4	54.0	142	63.0	54.0	156	82.6	85.5	159	91.2	78.7
161	69.3	82.8	171	102.8	90.0	178	64.5	50.5			

表より明らかであるように、本発明の化合物は顕著な肝障害の抑制作用を示し、肝炎の予防又は治療薬として有用である。

20 (試験例 11) 抗白内障作用の評価

SD ラット (雄: 日本 SLC) から水晶体を摘出し、培養液 (Medium-199: GIBCO BRL) 中で 3 時間、前培養し、透明性を保持した水晶体を選択し試験に使用した。すなわち、水晶体を 1) Medium-199 (3mL)、2) 過酸化水素 (最終濃度: 5mM) を含む Medium-199 (3mL)、

及び、3) 被験化合物（最終濃度：100nM）、DMSO（最終濃度：0.1%v/v）、及び、過酸化水素（最終濃度：5mM）を含む Medium-199 (3mL) 中で 24 時間培養した。培養終了後、水晶体の混濁度を、透明〇、軽度混濁1、中等度混濁2としてスコア化し、被験化合物の抗白内障作用を評価した。

5 結果（各培養条件におけるスコアの平均）を下の表に示す。

〔表11〕

		実施例番号		
Control 過酸化水素水のみ		5 3	1 3 9	9 2
0.0	1.7	1.0	1.0	1.0

10 表より明らかであるように、本発明の実施例化合物には抗白内障作用が認められ、抗白内障薬として有用である。

(試験例12) ABCA1 mRNA 定量実験

マウス単球マクロファージ系細胞 RAW264.7 (ATCC TIB71) は大日本製薬より購入した。

15 培地は、Dulbecco's modified Eagle's 培地 (DMEM 培地 ; GIBCO 社 Cat. No. 11995-040) に牛胎児血清 (MOREGATE 社 lot 474030) を最終濃度 10% (v/v)、ペニシリン G (GIBCO 社) を最終濃度 50units/mL、ストレプトマイシン (GIBCO 社) を最終濃度 20 μg/mL を加えて用いた。RAW264.7 細胞の培養は CO₂ インキュベーター (37°C、95% 湿度、5% CO₂) で行った。

20 RAW264.7 細胞 (1X10⁶ cells/mL) を、6 穴プレートに 2mL ずつ分注し (2X10⁵ cells/well)、CO₂ インキュベーターで 2 時間培養した。被験化合物は 1mM の DMSO 溶液を、DMEM 培地で 20 倍希釈した後、4 μL/well (被験化合物の最終濃度 100nM) で細胞に添加した。このとき、対照として、DMSO を DMEM 培地で 20 倍希釈した後、4 μL/well 添加した。CO₂ インキュベーターで 24 時間培養後、培養上清を除き、RNeasy Mini Kit (Qiagen 社) を用いて、付属プロトコールに従って total RNA を精製した。得られた total RNA の 260nm の吸光度を測定して濃度を求めた (A₂₆₀=1=40 μg/ml)。6 μg の total RNA を RNase-free water で 22.6 μL とし、65°Cで 10 分加熱後、氷上で冷却した。これを鋳型として、First-strand cDNA Synthesis Kit (amersham pharmacia biotech 社) を用いて cDNA を作成した。このとき、以下の組成で反応液を作成し、37°Cで 1 時間反応させた。

Bulk first-strand reaction mix 13.4 μL

- 159 -

Primer Not 1-d(T) ₁₈ (25 倍希釈)	2.0 μ L
DTT Solution	2.0 μ L
RNA (6 μ g)	22.6 μ L
	40.0 μ L

5 反応後、被験化合物添加の反応液及び対照の反応液から各 3 μ L ずつ抜き取り、混合した溶液をスタンダード溶液とした。スタンダード溶液、及び、各反応液をそれぞれ Chroma Spin-100+DEPC-H₂O Columns で付属のプロトコールに従って精製し、TaqMan PCR の録型 (Template)とした。スタンダード溶液は検量線を作成するために、5 倍ずつ 5 段階に希釈し、TaqMan PCR に供した。TaqMan PCR は、ABCA1 及び β -actin について行った。TaqMan PCR に

10 使用する Primer として後記配列表の配列番号 5 乃至 8 に示された 4 種のオリゴヌクレオチド (abca1 forward (S3)、abca1 reverse (AS3)、 β -actin forward (S4)、 β -actin reverse (AS4)) を設計し、amersham pharmacia biotech 社に合成及び精製を依頼した。

15 FAM-TAMRA 標識 TaqMan Probe として後記配列表の配列番号 9 乃至 10 に示された 4 種のオリゴヌクレオチド (abca1 (p1) 及び β -actin (p2)) を用い、Applied Biosystems 社に合成、及び精製を依頼した。

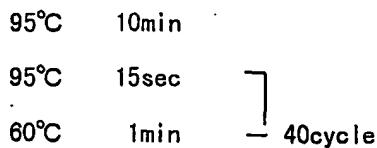
以下の反応液を MicroAmp Optical 96-well Reaction Plate (Applied Biosystems 社) に ABCA1、 β -actin とも各反応液に対して 2 ウエルずつ分注した。TaqMan Universal PCR Master Mix は Applied Biosystems 社より購入した。

20	Primer Forward (50pM/ μ L)	0.1 μ L
	Primer Reverse (50pM/ μ L)	0.1 μ L
	TaqMan Probe	1.5 μ L
	TaqMan Universal PCR Master Mix	25.0 μ L
	H ₂ O	18.3 μ L
25	<u>Template</u>	<u>5.0 μL</u>
		50.0 μ L/well

MicroAmp Optical Caps (Applied Biosystems 社) でふたをし、ABI PRISM 7700 Sequence Detection System (Applied Biosystems 社) を用いて、TaqMan PCR を以下の条件で行った。

50°C 2min

- 160 -



Sequence Detection ソフトウェア (Applied Biosystems 社) のマニュアルに従って解析を行
 5 い、相対的な ABCA1、 β -actin mRNA 量を求めた。以下の式を用い、被験化合物による ABCA1 mRNA 増加率を算出した。

A:被験化合物存在下の ABCA1 mRNA 量
 B:被験化合物存在下の β -actin mRNA 量
 C:DMSO 存在下の ABCA1 mRNA 量
 10 D:DMSO 存在下の β -actin mRNA 量

$$\text{ABCA1 mRNA 増加率 (\%)} = (A/B) / (C/D) \times 100$$

結果を下記表に示す。

〔表 12〕

実施例番号	増加率 (%)						
135	163.0	217	187.0	218	190.0	223	204.0
224	179.0	273	146.0				

表より明らかであるように本発明の化合物は、顕著な ABCA1 mRNA 増加作用を示し、抗動脈
 15 硬化薬として有用である。

〔産業上の利用の可能性〕

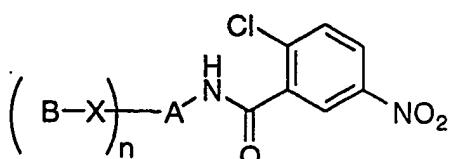
本発明の前記一般式 (I) を有する化合物、及びその薬理上許容される塩は、ペルオキシソームプロリフェレータ活性化受容体 γ (PPAR γ) に対するアゴニスト、部分的アゴニ
 20 スト、アンタゴニスト、部分的アンタゴニスト様活性を有する。

したがって、本発明の前記一般式 (I) を有する化合物、及びその薬理上許容される塩
 は、優れた、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、廃用性骨粗鬆症、ステロイド投与による
 骨粗鬆症治療法、骨折、骨形成不全、クル病、老年性骨関節疾患、肥満、るい瘦、I型、
 II型糖尿病、脈硬化症、脂質代謝異常、脾炎、自己免疫疾患、糖代謝異常、糖尿病性神
 25 経障害、糖尿病合併症、高尿酸血症、白血病、レチノイド関連受容体機能異常、肝機能異
 常、貧血、癌、炎症、バセドウ氏病、心疾患、アルツハイマー、摂食障害、高血圧、腎臓

病の予防剤及び／又は治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式 (1)



5

[式中、A'は、フェニル基、ナフチル基、アセナフテニル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、ピリミジニル基、フリル基、ベンゾフリル基、ピラニル基、クロメニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、ピロリル基、インドリル基、イソインドリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基又はビフェニル基（当該A'は、下記置換基群 α から選ばれる1個乃至2個以上の同一又は異なった置換基により置換されていても良い）を示し、Bは、アリール基、シクロアルキル基又は複素環基（当該Bは、下記置換基群 α 及び置換基群 β から選ばれる1個乃至2個以上の同一又は異なった置換基により置換されていても良い）を示し、Xは、結合手、酸素原子、硫黄原子、 CH_2 基、 CO 基、 NH 基、 SO_2NH 基、 NHSO_2 基、 CONH 基、 NHCO 基又は OCH_2 基を示し、nは0又は1を示す。]

[置換基群 α]

C_1-C_{20} アルキル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、カルボキシ C_2-C_7 アルキル基、 C_2-C_7 アルキルオキシカルボニル基、 C_3-C_{15} アルキルオキシカルボニルアルキル基、アミノ基（当該アミノ基は、1個若しくは2個の同一又は異なる C_1-C_6 アルキル基、若しくは、1個の C_3-C_6 アルケニル基により置換されていても良い）、水酸基（当該水酸基は、1個の C_1-C_6 アルキル基又は C_1-C_6 ハロアルキル基により置換されていても良い）、及び、メルカプト基（当該メルカプト基は、1個の C_1-C_6 アルキル基により置換され

25 ていても良い）

[置換基群 β]

ハロゲン原子、スルホンアミド基、C₁—C₆アルキルスルホンアミド基、アミジノアミノスルホニル基及びフェニル基]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

- 5 2. 請求項1において、Aがチアゾリル基である化合物又はその薬理上許容される塩。
3. 請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨髄の脂肪化抑制剤。
- 10 4. 請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨形成機能の促進又は回復剤。
5. 請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨粗鬆症の治療剤又は予防剤。
- 15 5. 請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症又は廃用性骨粗鬆症の治療剤又は予防剤。
- 20 7. 請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、PPAR γ モジュレータ。
8. 請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、血糖低下剤。
- 25 9. 請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、糖尿病の治療剤又は予防剤。
10. 請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、I型糖尿病、I型糖尿病、糖代謝異常、糖尿病性神経障害又は糖尿病合併症の治療剤又は予防剤。

11. 請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する、骨折、骨形成不全、クル病、老年性骨関節疾患、肥満、るい痩、脈硬化症、脂質代謝異常、脾炎、自己免疫疾患、高尿酸血症、白血病、レチノイド関連受容体機能異常、肝機能異常、貧血、癌、炎症、バセドウ氏病、心疾患、アルツハイマー、摂食障害、高血圧又は腎臓病の、治療剤
5 又は予防剤。

12. PPAR γ モジュレータを含有する、骨髄の脂肪化抑制剤。

13. PPAR γ モジュレータを含有する、骨形成機能の促進又は回復剤。
10

14. PPAR γ モジュレータを含有する、骨粗鬆症の治療剤又は予防剤。

15. PPAR γ モジュレータを含有する、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症又は廃用性骨粗鬆症の治療剤又は予防剤。
15

16. PPAR γ モジュレータを含有する、血糖低下剤。

17. PPAR γ モジュレータを含有する、糖尿病の治療剤又は予防剤。
20

18. PPAR γ モジュレータを含有する、I型糖尿病、II型糖尿病、糖代謝異常、糖尿病性神経障害又は糖尿病合併症の治療剤又は予防剤。

19. PPAR γ モジュレータを含有する、骨折、骨形成不全、クル病、老年性骨関節疾患、肥満、るい痩、脈硬化症、脂質代謝異常、脾炎、自己免疫疾患、高尿酸血症、白血病、レチノイド関連受容体機能異常、肝機能異常、貧血、癌、炎症、バセドウ氏病、心疾患、アルツハイマー、摂食障害、高血圧又は腎臓病の、治療剤又は予防剤。
25

20. 骨粗鬆症の治療剤又は予防剤を製造するための、請求項1又は2の化合物又はその薬理上許容される塩の使用。

21. 骨粗鬆症の治療剤又は予防剤を製造するための、PPAR γ モジュレータの使用。

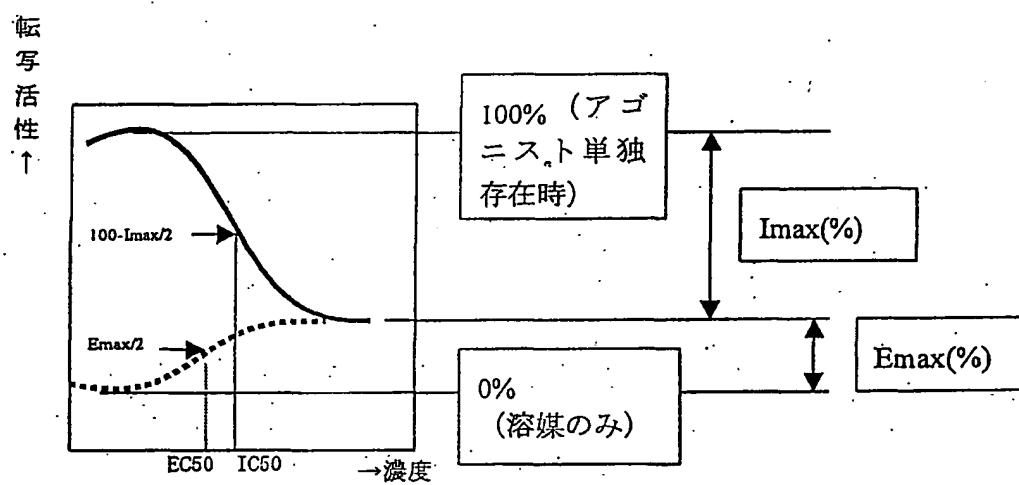
22. PPAR γ の部分アンタゴニスト。

5

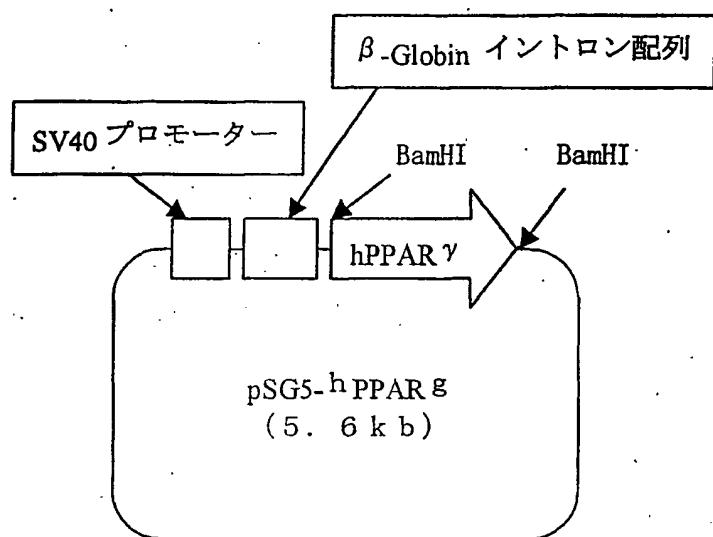
23. PPAR γ モジュレータが、PPAR γ の部分アンタゴニストである、請求項乃至
19に記載の、治療剤又は予防剤。

24. 骨粗鬆症の治療剤又は予防剤を製造するための、PPAR γ の部分アンタゴニスト
10 の使用。

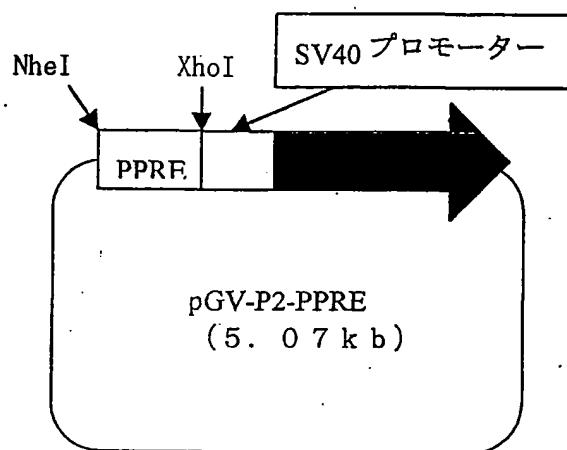
【図1】



【図 2】



【図3】



SEQUENCE LISTING

<110> Sankyo Company, Limited

<120> PPAR-gamma modulator

<130> FP200116WO

<140>

<141>

<150> JP2000-129565

<151> 2000-04-28

<150> JP2001-60366

<151> 2001-03-06

<160> 10

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: PCR primer S1

<400> 1

cccatatctc caccatgggt gaaactctgg gagattctcc t 41

<210> 2

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: PCR primer AS1

<400> 2

cccatatctg gatccctagt acaagtcctt gtagatctcc tg 42

<210> 3

<211> 59

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: PCR primer S2

<400> 3

cttagagggga ccaggacaaa ggtcacgttc ggggaccagg acaaaagtca cgttcggga 59

<210> 4

<211> 59

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: PCR primer AS2

<400> 4

tcgatcccga acgtgaccaa tgtcctggtc cccgaacgtg acctttgtcc tggtcccct 59

<210> 5

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: PCR primer S3

<400> 5

agttcatcag cggcgtgaa 19

<210> 6

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: PCR primer AS3

<400> 6

ggaccacata attgcacata tccc

24

<210> 7

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: PCR primer S4

<400> 7

ggcgctttg actcaggatt t

21

<210> 8

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: PCR primer AS4

<400> 8

ggatgttg tccaaaccaac t

21

<210> 9

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Probe P1

<400> 9

cctgtcatct actggctgtc caatttgtc 30

<210> 10

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Probe P2

<400> 10

aaaactggaa cggtaaggc gacag 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03655

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C233/65, C07C233/66, C07C233/75, C07C233/80, C07C233/81, C07C271/28, C07C311/08, C07C311/21, C07C311/58, C07C311/64, C07D207/325, C07D213/40, C07D213/75, C07D213/76, C07D213/81, C07D213/82, C07D215/38, C07D215/40, C07D217/22, C07D231/40, C07D231/42,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C233/65, C07C233/66, C07C233/75, C07C233/80, C07C233/81, C07C271/28, C07C311/08, C07C311/21, C07C311/58, C07C311/64, C07D207/325, C07D213/40, C07D213/75, C07D213/76, C07D213/81, C07D213/82, C07D215/38, C07D215/40, C07D217/22, C07D231/40, C07D231/42,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 00/55118 A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 21 September, 2000 (21.09.00) (Family: none)	1-24
X A	WO 98/34632 A1 (EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC.), 13 August, 1998 (13.08.98), & JP 2001-513080 A & EP 1015008 A1	1 2-11,20,22,24
X A	EP 636625 A2 (AMERICAN CYANAMID COMPANY), 01 February, 1995 (01.02.95), & JP 7-157485 A	1 2-11,20,22,24
X A	NAGARAJAN, Kuppuswamy et. al., Piperazinylbenzonaphthoxazepines with CNS depressant properties, Eur. J. Med. Chem.--Chim. Ther., 1986, Vol.21 No.1, pp.21-26	1 2-11,20,22,24
X A	US 5310760 A (Sterling Winthrop Inc.), 10 May, 1994 (10.05.94) (Family: none)	1 2-11,20,22,24

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* "A" Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"B" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 September, 2001 (14.09.01)Date of mailing of the international search report
18 September, 2001 (18.09.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03655

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NAGARAJAN, K. et al.,	1
A	Condensed heterotricycles. Synthesis of dibenz[b,f] [1,4]oxazepines, dibenz[b,f] [1,4]thiazepines, and dibenz[b,e] [1,4]diazepines by cyclization of 2-halo-2'-hydroxy(mercapto or amino)benzanilides, Indian J. Chem., 1974, Vol.12 No.3, pp.227-235	2-11,20,22,24
X	US 2754209 A (Azoplate Corporation),	1
A	10 July, 1956 (10.07.56) (Family: none)	2-11,20,22,24
PX	WO 00/027832 A2 (GLAXO GROUP LIMITED),	12-15,19,21,23
PA	18 May, 2000 (18.05.00) (Family: none)	16-18
X	Jackson, S. M. et al.,	12-15,19,21,23
A	Peroxisome proliferator-activated receptor activators modulate the osteoblastic maturation of MC3T3-E1 preosteoblasts, FEBS Lett., 2000, Vol.471 No.1, pp.119-124	16-18
X	WO 99/38845 A1 (TULARIK INC.),	16-19,21,23
A	05 August, 1999 (05.08.99), & EP 1053227 A1 & US 6200995 B1	12-15
X	WO 00/00194 A1 (PHOTOGENESIS, INC.),	16-19,21,23
A	06 January, 2000 (06.01.00), & AU 9947134 A	12-15
X	WO 97/10813 A1 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED),	16-19,21,23
A	27 March, 1997 (27.03.97), & EP 788353 A1 & US 5972881 A	12-15
X	WO 96/40128 A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES),	16-19,21,23
A	19 December, 1996 (19.12.96), & JP 11-506114 A & EP 831818 A2	12-15
X	WO 96/23884 A2 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED),	16-19,21,23
A	08 August, 1996 (08.08.96), & EP 809697 A2	12-15
X	WO 99/53927 A1 (TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE),	16-19,21,23
A	28 October, 1999 (28.10.99), & EP 1071429 A1	12-15
X	WO 99/38845 A1 (TULARIK INC.),	16-19,21,23
A	05 August, 1999 (05.08.99), & EP 1053227 A1 & US 6200995 B1	12-15
X	WO 98/05331 A2 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED),	16-19,21,23
A	12 February, 1998 (12.02.98), & EP 930882 A2	12-15
X	WO 96/29405 A2 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED),	16-19,21,23
A	26 September, 1996 (26.09.96), & EP 815230 A2	12-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03655

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(1) claims 1 to 11 and 20: specific compounds and medicinal use thereof;
and

(2) claims 12 to 19 and 21 to 24: PPAR γ modulators and medicinal use thereof.
Since it does not appear that there is a technical relationship between these groups of inventions involving special technical features, these two groups of inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

Thus, two groups of inventions are described in the claims of this international application.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03655**Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**
(International Patent Classification (IPC))

C07D231/56, C07D233/61, C07D235/32, C07D237/04, C07D237/20, C07D239/20, C07D239/22, C07D239/26, C07D239/42, C07D239/69, C07D241/20, C07D261/16, C07D263/48, C07D263/58, C07D277/42, C07D277/44, C07D277/46, C07D277/50, C07D277/52, C07D277/66, C07D277/82, C07D285/10, C07D285/12, C07D295/12, C07D295/18, C07D295/20, C07D295/22, C07D311/22, C07D333/38, C07D333/66, C07D417/04, C07D471/04, A61K31/167, A61K31/352, A61K31/381, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/4164, A61K31/4184, A61K31/423, A61K31/426, A61K31/427
, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/437, A61K31/44, A61K31/4402, A61K31/4406, A61K31/4409,
A61K31/4439, A61K31/4453, A61K31/455, A61K31/47, A61K31/472, A61K31/495, A61K31/4965,
A61K31/50, A61K31/505, A61K31/5375, A61K31/55, A61K31/635, A61P1/16, A61P1/18, A61P1
3/12,
A61P19/02, A61P19/06, A61P19/08, A61P19/10, A61P25/28, A61P29/00, A61P3/04, A61P3/06
, A61P3/10, A61P35/00, A61P35/02, A61P37/06, A61P5/14, A61P7/06, A61P9/00, A61P9/10,
A61P9/12

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D231/56, C07D233/61, C07D235/32, C07D237/04, C07D237/20, C07D239/20, C07D239/22, C07D239/26, C07D239/42, C07D239/69, C07D241/20, C07D261/16, C07D263/48, C07D263/58, C07D277/42, C07D277/44, C07D277/46, C07D277/50, C07D277/52, C07D277/66, C07D277/82, C07D285/10, C07D285/12, C07D295/12, C07D295/18, C07D295/20, C07D295/22, C07D311/22, C07D333/38, C07D333/66, C07D417/04, C07D471/04, A61K31/167, A61K31/352, A61K31/381, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/4164, A61K31/4184, A61K31/423, A61K31/426, A61K31/427
, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/437, A61K31/44, A61K31/4402, A61K31/4406, A61K31/4409,
A61K31/4439, A61K31/4453, A61K31/455, A61K31/47, A61K31/472, A61K31/495, A61K31/4965,
A61K31/50, A61K31/505, A61K31/5375, A61K31/55, A61K31/635, A61P1/16, A61P1/18, A61P1
3/12,
A61P19/02, A61P19/06, A61P19/08, A61P19/10, A61P25/28, A61P29/00, A61P3/04, A61P3/06
, A61P3/10, A61P35/00, A61P35/02, A61P37/06, A61P5/14, A61P7/06, A61P9/00, A61P9/10,
A61P9/12

Claims 22 and 24 pertain to compounds having a "partial PPAR γ agonist" activity. However, it is recognized that only a part of the claimed compounds are supported by the description under the provision of Article 6 of the PCT and disclosed therein under the provision of Article 5 of the PCT.

Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, it cannot be recognized that the scope of compounds having the properties as a "partial PPAR γ agonist" could be specified. Thus, claim 22 also fails to satisfy the requirement of clearness as defined in Article 6 of the PCT.

Concerning claims 22 and 24, therefore, the search has been practiced on the compounds of claim 1 falling within the scope as particularly disclosed in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ' C07C233/65, C07C233/66, C07C233/75, C07C233/80, C07C233/81, C07C271/28, C07C311/08, C07C311/21, C07C311/58, C07C311/64, C07D207/325, C07D213/40, C07D213/75, C07D213/76, C07D213/81, C07D213/82, C07D215/38, C07D215/40, C07D217/22, C07D231/40, C07D231/42,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ' C07C233/65, C07C233/66, C07C233/75, C07C233/80, C07C233/81, C07C271/28, C07C311/08, C07C311/21, C07C311/58, C07C311/64, C07D207/325, C07D213/40, C07D213/75, C07D213/76, C07D213/81, C07D213/82, C07D215/38, C07D215/40, C07D217/22, C07D231/40, C07D231/42,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO 00/55118 A1(GLAXO GROUP LIMITED) 21.9月. 2000 (21.09.00) (ファミリーなし)	1-24
X	WO 98/34632 A1(EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC.)	1
A	13.8月. 1998 (13.08.98) & JP 2001-513080 A & EP 1015008 A1	2-11, 20, 22 , 24
X	EP 636625 A2(AMERICAN CYANAMID COMPANY)	1
A	1.2月. 1995 (01.02.95) & JP 7-157485 A	2-11, 20, 22 , 24

□ C欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 14.09.01	国際調査報告の発送日 18.09.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 本堂 裕司 電話番号 03-3581-1101 内線 3443 4H 9049

C(続き)	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	NAGARAJAN, Kuppuswamy et al.,	1
A	Piperazinylbenzonaphthoxazepines with CNS depressant properties, Eur. J. Med. Chem. —Chim. Ther., 1986, Vol. 21 No. 1, p. 21-26	2-11, 20, 22 , 24
X	US 5310760 A (Sterling Winthrop Inc.)	1
A	10.5月.1994(10.05.94) (ファミリーなし)	2-11, 20, 22 , 24
X	NAGARAJAN, K. et al.,	1
A	Condensed heterotricycles. Synthesis of dibenz[b, f][1, 4]oxa zepines, dibenz[b, f][1, 4]thiazepines, and dibenz[b, e][1, 4]di azepines by cyclization of 2-halo-2'-hydroxy(mercapto or ami no)benzanilides, Indian J. Chem., 1974, Vol. 12 No. 3, p. 227-235	2-11, 20, 22 , 24
X	US 2754209 A (Azoplate Corporation)	1
A	10.7月.1956(10.07.56) (ファミリーなし)	2-11, 20, 22 , 24
P X	WO 00/027832 A2 (GLAXO GROUP LIMITED)	12-15, 19, 21
P A	18.5月.2000(18.05.00) (ファミリーなし)	, 23 16-18
X	Jackson, S. M. et al.,	12-15, 19, 21
A	Peroxisome proliferator-activated receptor activators modulate the osteoblastic maturation of MC3T3-E1 preosteoblasts, FEBS Lett., 2000, Vol. 471 No. 1, p. 119-124	, 23 16-18
X	WO 99/38845 A1 (TULARIK INC.)	16-19, 21, 23
A	5.8月.1999(05.08.99) & EP 1053227 A1 & US 6200995 B1	12-15
X	WO 00/00194 A1 (PHOTOGENESIS, INC.)	16-19, 21, 23
A	6.1月.2000(06.01.00) & AU 9947134 A	12-15
X	WO 97/10813 A1 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED)	16-19, 21, 23
A	27.3月.1997(27.03.97) & EP 788353 A1 & US 5972881 A	12-15
X	WO 96/40128 A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES)	16-19, 21, 23
A	19.12月.1996(19.12.96) & JP 11-506114 A & EP 831818 A2	12-15
X	WO 96/23884 A2 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED)	16-19, 21, 23
A	8.8月.1996(08.08.96) & EP 809697 A2	12-15

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 99/53927 A1 (TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE)	16-19, 21, 23
A	28.10月.1999(28.10.99) & EP 1071429 A1	12-15
X	WO 99/38845 A1 (TULARIK INC.)	16-19, 21, 23
A	5.8月.1999(05.08.99) & EP 1053227 A1 & US 6200995 B1	12-15
X	WO 98/05331 A2 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED)	16-19, 21, 23
A	12.2月.1998(12.02.98) & EP 930882 A2	12-15
X	WO 96/29405 A2 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED)	16-19, 21, 23
A	26.9月.1996(26.09.96) & EP 815230 A2	12-15

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲に記載された発明はそれぞれ、

①請求の範囲 1~11, 20

特定の化合物及びその医薬用途

②請求の範囲 12~19, 21~24

PPAR γ モジュレータ及びその医薬用途

の群に区分され、それぞれの群の間は共通する特別な技術的特徴を含む関係にないから、單一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

したがって、請求の範囲に記載されている国際出願の発明の数は2である。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲22及び24は、「PPAR γ の部分アンタゴニスト」活性を有する化合物に関するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物の一部に過ぎないものと認められる。

また、「PPAR γ の部分アンタゴニスト」は出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲22は、PCT6条における明確性の要件も欠いている。

よって、請求の範囲22及び24の国際調査は、明細書に具体的に開示された請求項1に記載の化合物に関する範囲で行った。

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

C07D231/56, C07D233/61, C07D235/32, C07D237/04, C07D237/20, C07D239/20, C07D239/22, C07D239/26, C07D239/42, C07D239/69, C07D241/20, C07D261/16, C07D263/48, C07D263/58, C07D277/42, C07D277/44, C07D277/46, C07D277/50, C07D277/52, C07D277/66, C07D277/82, C07D285/10, C07D285/12, C07D295/12, C07D295/18, C07D295/20, C07D295/22, C07D311/22, C07D333/38, C07D333/66, C07D417/04, C07D471/04, A61K31/167, A61K31/352, A61K31/381, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/4164, A61K31/4184, A61K31/423, A61K31/426, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/437, A61K31/44, A61K31/4402, A61K31/4406, A61K31/4409, A61K31/4439, A61K31/4453, A61K31/455, A61K31/47, A61K31/472, A61K31/495, A61K31/4965, A61K31/50, A61K31/505, A61K31/5375, A61K31/55, A61K31/635, A61P1/16, A61P1/18, A61P13/12, A61P19/02, A61P19/06, A61P19/08, A61P19/10, A61P25/28, A61P29/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P35/00, A61P35/02, A61P37/06, A61P5/14, A61P7/06, A61P9/00, A61P9/10, A61P9/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

C07D231/56, C07D233/61, C07D235/32, C07D237/04, C07D237/20, C07D239/20, C07D239/22, C07D239/26, C07D239/42, C07D239/69, C07D241/20, C07D261/16, C07D263/48, C07D263/58, C07D277/42, C07D277/44, C07D277/46, C07D277/50, C07D277/52, C07D277/66, C07D277/82, C07D285/10, C07D285/12, C07D295/12, C07D295/18, C07D295/20, C07D295/22, C07D311/22, C07D333/38, C07D333/66, C07D417/04, C07D471/04, A61K31/167, A61K31/352, A61K31/381, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/4164, A61K31/4184, A61K31/423, A61K31/426, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/437, A61K31/44, A61K31/4402, A61K31/4406, A61K31/4409, A61K31/4439, A61K31/4453, A61K31/455, A61K31/47, A61K31/472, A61K31/495, A61K31/4965, A61K31/50, A61K31/505, A61K31/5375, A61K31/55, A61K31/635, A61P1/16, A61P1/18, A61P13/12, A61P19/02, A61P19/06, A61P19/08, A61P19/10, A61P25/28, A61P29/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P35/00, A61P35/02, A61P37/06, A61P5/14, A61P7/06, A61P9/00, A61P9/10, A61P9/12

This Page Blank (uspto)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)